

Prozessanalyse der Dokumentation von MRP-Variations unter Berücksichtigung der Variation Regulation

- am Beispiel IRIS -

Bachelorarbeit

im Studiengang Medizinische Dokumentation
an der Fachhochschule Hannover

vorgelegt am

18.01.2011

von

Sebastian Häckl

aus Halle an der Saale

Erstprüfer: Prof. Dr. G. Fortwengel

Zweitprüfer: Dipl.-Dok. E. Schydlo

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Arbeit in der Bibliothek der Fachhochschule Hannover eingestellt wird.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Hannover, 17.01.2010

Sebastian Häckl

Vorwort

Einige Begriffe in dieser Arbeit sind bei Erstverwendung *kursiv* geschrieben. Dies soll explizit die obligate Verwendung dieser Begriffe innerhalb der Pharmaindustrie oder unternehmensspezifischer Bereiche verdeutlichen und es dem Leser ermöglichen, diese als solche konstatieren zu können.

Da diese Arbeit auf einer Fallstudie und damit verbundenen empirisch erhobenen Daten beruht, ist das Ergebnis in erster Linie den kooperativen Mitarbeitern der Abbott Products GmbH zu verdanken. Ohne die Hilfe der Experten, die tagtäglich die Prozesse in der Arzneimittelzulassung durchleben, wäre eine solche Prozessanalyse nicht möglich gewesen. Aus diesem Grund möchte ich mich bei allen Kollegen aus der Regulatory Affairs Abteilung bedanken, die sich freiwillig für ein Interview zu Verfügung gestellt haben. Der Dank geht an Dr. Sven Hartmann und Dr. Kathrin Venzke (CMC), Dr. Karin Schott und Dr. Ines Becker-Schnoor (Liaison), Manuela Brandes und Natalia Walkowski (Publishing), Andreas Schlesiona und Jutta Maeder (IRIS), Anja Dompke und Angelika Ommeln (Regions) und Olga Rempel (Records Management).

Ein weiterer Dank geht an die Betreuer dieser Arbeit: Prof. Dr. Gerhard Fortwengel, der mich auch während diverser Schaffenspausen stets inspirieren konnte und immer für ein Gespräch bereit war und Elke Schydlo, die mir einen Arbeitsplatz und alle benötigten Ressourcen bei Regulatory Affairs zur Verfügung gestellt hat, so dass ich einen derart tiefen Einblick in die Arzneimittelzulassung erlangen und das Projekt positiv abschließen konnte.

Den Kollegen bei Technical Services, sowie meinem Bruder möchte ich meinen Dank entgegenbringen, dass sie mich stets mit konstruktiven Bemerkungen und mentaler Motivation unterstützt sowie meine Arbeit revidiert haben.

Zusammenfassung

Fundierte Nachweise über Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität eines Präparates sind die Voraussetzung für dessen Vermarktung. Diese Nachweise sind in einem Zulassungsdossier konsolidiert. Sämtliche Änderungen im Dossier müssen in Zulassungsverfahren beantragt werden, welche wiederum in einer regulatorischen Datenbank dokumentiert werden müssen. Seit Anfang 2010 reguliert die Variation Regulation derartige Änderungsanzeigen für europäisch harmonisierte Zulassungsverfahren.

Im Rahmen einer Fallstudie wurden die regulatorischen und dokumentarischen Prozesse in der Regulatory Affairs Abteilung der Abbott Products GmbH analysiert. Im Fokus stand hierbei die Erfassung von Änderungsanzeigen innerhalb des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung in die Datenbank IRIS und in welcher Form sich die neue Verordnung auf diese Prozesse auswirken würde. Hierzu wurde in öffentlichen Publikationen und internen Dokumenten recherchiert. Interviews generierten empirische Daten zu Prozessabläufen, Konflikten und Optimierungspotentialen. Durch das ARIS-Konzept wurde ein umfangreiches Ist-Modell modelliert, das neben Geschäftsprozessen auch Informationswege, Kommunikationsflüsse und Beteiligte darstellt. In einer Risikoanalyse wurden allgemeine Kriterien für die Gefährdung einer benötigten Dokumentationsqualität in den gegenwärtigen Abläufen aufgestellt. In Verbindung mit den Resultaten der Interviews wurden detaillierte Schwachstellen benannt und im Ist-Modell kenntlich gemacht. Es zeigten sich vor allem Risiken in den Bereichen Standardisierung, Kommunikation, Fachwissen und Systemschwächen, welche hauptsächlich durch die Mitarbeiter erzeugt werden. Dies wurde durch eine quantitative Auswertung bestätigt. Optimierungsvorschläge wurden unterbreitet und teilweise bewertet. Die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 wurde ausführlich beschrieben, deren Neuerungen hervorgehoben und Auswirkungen auf die regulatorischen und dokumentarischen Aspekte erörtert. Eine ausführlichere Evaluierung des Einflusses der Variation Regulation ist jedoch empfehlenswert, da hier nur allgemeine Aspekte aufgegriffen wurden.

Diese Arbeit stellt die Grundlagen, Methoden und Ergebnisse dieses Projektes vor und mündet in einer Reflektion und Bewertung. Das Ist-Modell wird weiterhin als Übersicht der Prozesse genutzt. Andere Ergebnisse dieser Arbeit werden für weiterführende Evaluationen und Projekte verwendet.

Abstract

A marketing authorisation requires significant evidence about efficacy, safety and quality of a pharmaceutical product. The documentation of a marketing authorisation is consolidated within the common technical document (registration dossier). All changes related to the registration dossier have to pass through an approval process and have to be documented in a regulatory database. Such a variation within a European harmonized procedure should be applied in accordance with the variation regulation which was adopted in the beginning of 2010.

Regulatory and documentation processes should be analyzed during a case study within the regulatory affairs department from Abbott Products GmbH. The subject matters were variations being approved by mutual recognition procedure. Their tracking within the regulatory database IRIS and the evaluation of the influence of the variation regulation to procedures and processes were focused. Therefore it was searched within publications and internal documents. Empirical data about processes, their conflicts and opportunities could be created by the use of interview sessions. A developed process model of current processes via ARIS method represents a network of business processes, information and communication flows as well as all participants. General criteria for insufficient documentation quality regarding current processes were developed by a risk analysis. Detailed weakness was exposed by criteria in interaction with the results of the interview sessions. The weakness was visualized on the process model. Risk analysis of current processes mainly exposed certain risks in standardization, communication, know-how and weakness of the database system. Most of them are caused by regulatory affairs employees. These facts rely on quantitative analysis. Opportunities and proposals for improvements were developed and partially assessed. The content of the variation regulation were described in detail. Its innovations were highlighted and the effects to regulatory and documentation processes were explained. A more detailed evaluation of the variation regulation's influence is recommended due to the simplified universal validity of the statements handled within the bachelor thesis.

This bachelor thesis includes basics, applied methods and results of the project and ends with a reflection and assessment. The developed process model will be used as overview in the future. All other results of the process analysis will be reused for further evaluations and assessments.

Inhaltsverzeichnis

Ehrenwörtliche Erklärung	I
Vorwort	II
Zusammenfassung	III
Abstract	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Gegenstand und Motivation	1
1.2 Problemstellung	2
1.3 Zielsetzung	3
1.4 Fragestellung	4
1.5 Gliederung der Arbeit	4
2. Regulatorische und betriebswirtschaftliche Grundlagen der Arzneimittelzulassung	6
2.1 Europäische Arzneimittelzulassung	6
2.1.1 Common Technical Document	6
2.1.2 Harmonisierung von nationalen Zulassungsverfahren	8
2.1.3 Mutual Recognition Procedure	9
2.1.4 Variation Regulation	11
2.1.4.1 Änderungstypen	12
2.1.4.1.1 Typ IA und IA _{IN}	13
2.1.4.1.2 Typ IB	14
2.1.4.1.3 Typ II	15
2.1.4.1.4 Erweiterungen und Notfallmaßnahmen	16
2.1.4.2 Grouping von Variations	17
2.1.4.3 Worksharing	18
2.1.5 Identifikation eines harmonisierten MRP	20
2.2 Partizipierte Sektionen im Pharmaunternehmen	21
2.2.1 Chemistry, Manufacturing and Controls	22
2.2.2 Liaison	23
2.2.3 Technical Services	24
2.2.3.1 Records Management	24
2.2.3.2 Publishing	25
2.2.3.3 IRIS Gruppe	25
2.2.4 Labelling	26
2.2.5 Geographische und funktionale Strukturen	26
2.3 Integrated Regulatory Information System (IRIS)	27
2.3.1 Hierarchie der Datenstruktur	27
2.3.1.1 Core Product und Country Registration	28
2.3.1.2 Submission und Submission Planning	28
2.3.2 Standardisierte Workflows zur Prozesssteuerung	30
2.3.3 Dokumentation von MRP-Aktivitäten	31
3. Methodische Ansätze	32
3.1 Projektplanung	32
3.2 Informationsbeschaffung	33
3.2.1 Literatur und Dokumente	33
3.2.2 Mündliche Befragung	35

3.3	Prozessmodellierung mit ARIS	35
3.4	Strategie der Prozessanalyse	37
3.5	Verifizierungen.....	39
4.	Prozessanalyse und Potentialexploration bei der Dokumentation in IRIS.....	40
4.1	Ist-Prozessmodell einer MRP-Variation	40
4.1.1	Planung einer Variation.....	41
4.1.2	Erstellung und Einreichung des Dossiers.....	44
4.1.3	Korrespondenz und Forderungen der Behörden	45
4.1.4	Genehmigung und Implementierung.....	48
4.2	Risikoanalyse kontemporärer Datenerfassung	49
4.2.1	Stellenwert der Effektivität und Effizienz in der Arzneimittelzulassung ..	50
4.2.2	Ziel und Zweck einer regulatorischen Datenbank.....	51
4.2.3	Risikomerkmale für die Dokumentation	51
4.2.3.1	Improvisation und Kommunikationsbarrieren.....	52
4.2.3.2	Limitation des Fachwissens	53
4.2.3.3	Insuffiziente Datenhaltung.....	53
4.2.4	Schwachstellen der aktuellen IRIS Dokumentationprozesse	54
4.2.4.1	Prozessorientierung: Erstellung und Pflege der Datensätze	55
4.2.4.2	Kommunikationswege: Vom Affiliate bis zur IRIS Gruppe	56
4.2.4.3	Systemkontroversen: Ergonomie und Statusplausibilität	57
4.2.4.4	Fallbeispiel: Erfassung von Metadaten des Publishing	58
4.3	Optimierungspotentiale und Perspektiven	59
4.3.1	Leitlinien und Prinzipien für organisiertes Arbeiten.....	59
4.3.2	Schulung und Kollektivarbeit.....	60
4.3.3	Ambivalente Systemrevisionen.....	61
4.4	Integration der Variation Regulation.....	62
4.4.1	Novitäten und Vorteile	62
4.4.2	Auswirkungen auf regulatorische Prozesse.....	63
4.4.3	Implementierungsoptionen für IRIS.....	64
5.	Diskussion und Ausblick.....	66
	Literaturverzeichnis.....	73
	Anhang	75

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
ARIS	Architektur integrierter Informationssysteme
Art.	Artikel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bzw.	Beziehungsweise
CD	Compact Disc
CEP	Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia
CHMP	Committee for Medicinal Products on Human Use
CMDh	Co-ordination Group for Mutual Recognition or Decentralised Procedures – Human
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CMS	Concerned Member State
CTD	Common Technical Document
DVD	Digital Versatile Disc
EAD	Estimated Approval Date
eCTD	electronic Common Technical Document
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines of Healthcare
eEPK	erweiterte ereignisgesteuerte Prozesskette
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPD	Established Product Division
ESD	Estimated Submission Date
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice
GOP	Global Operating Procedure
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IDRAC	International Drug Regulatory Affairs Compendium
IRIS	Integrated Regulatory Information System
IT	Informationstechnik
MRP	Mutual Recognition Procedure
NeeS	Non-eCTD electronic Submission
Nr.	Nummer
pdf	Portable Document Format
PIL	Package Information Leaflet
PPD	Pharmaceutical Product Division
PQR	Product Quality Review
PSUR	Periodic Safety Update Report
QRC	Quick Reference Card
RMS	Reference Member State
SmPC	Summary of Products Characteristics
SOP	Standard Operating Procedure
TWS	Track Wise Service
u.a.	unter anderem

URL	Uniform Resource Locator
v.a.	vor allem
VSTP	Variation Strategy Plan
XML	Extensible Markup Language
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Aufbau und Inhalt eines CTD	7
Abb. 2 Schematischer und zeitlicher Verlauf eines MRP	11
Abb. 3 Grouping der Variations vom Typ IA/IA _{IN}	17
Abb. 4 Grouping der Variations vom Typ IB, II und Erweiterungen	18
Abb. 5 Konsolidierung beim Worksharing	19
Abb. 6 Aufbau der MRP-Verfahrensnummer	20
Abb. 7 MRP-Verfahrensnummer beim Grouping und Worksharing	20
Abb. 8 Vereinfachte Organisation von Regulatory Affairs (Abbott)	21
Abb. 9 Hierarchische Ebenen der IRIS Datensätze	28
Abb. 10 Prinzip der Submission Planning	29
Abb. 11 Ablauf des Projektes	32
Abb. 12 „ARIS-Haus“: Sichtweisen und Dimensionen	36
Abb. 13 Komponenten der Prozessmodellierung	37
Abb. 14 Übersicht der Prozessketten bei einer MRP-Variation	40
Abb. 15 Risikoanalyse der Dokumentationsprozesse von MRP-Variations	54

1. Einleitung

1.1 Gegenstand und Motivation

Die Sicherheit und Gesundheit von Patienten besitzen in der Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln höchste Priorität. Aus diesem Grund regulieren strenge Gesetze und Richtlinien den Lebenslauf eines Medikamentes sowie dessen Erfassung und Nachverfolgung durch den Zulassungsinhaber.

Nach erfolgreichen klinischen Studien kann ein pharmazeutisches Unternehmen eine Marktzulassung beantragen. Der Antrag wird von den zuständigen Behörden sorgfältig bewertet und nach positivem Bescheid gilt die Marktzulassung als genehmigt. Diese befähigt den Antragssteller das Arzneimittel innerhalb des im Antrag genannten Staates zu vermarkten. Im Laufe des Lebenszyklus eines Arzneimittels kann es dazu kommen, dass aufgrund neuer Erkenntnisse das Medikament in den Bereichen Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit neu bewertet oder verändert werden muss. Tritt dieser Fall ein, hat der Zulassungsinhaber eine Änderung der Marktzulassung bei den zuständigen Behörden anzuzeigen und genehmigen zu lassen. Darunter fallen auch administrative Aspekte, wie die Änderung der Fachinformation oder die Änderung des Herstellernamens oder einer Produktionsstätte.

Zulassungsverfahren wurden früher ausschließlich in rein nationalen Einreichungsverfahren beantragt. Da jedes Land durch seine lokalen Gesetze eigene Anforderungen für diese Art von Einreichungen besitzt, welche auch früher schon stark divergierten, wurden innerhalb der EU Harmonisierungsprozesse eingeleitet. Diese Harmonisierungen sollten es dem Antragssteller neben den rein nationalen Einreichungen ermöglichen, auch multinational vereinfachte und standardisierte Verfahren innerhalb der EU anwenden zu können. Eine dieser Bemühungen mündete dabei in dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Die Beantragung von Änderungsanzeigen im Rahmen der gegenwärtig harmonisierten Einreichungs- und Genehmigungsverfahren wurde bis zum 31.12.2009 durch die Verordnungen (EG) 1084/2003 und (EG) 1085/2003 reguliert. Seit 2010 wurden diese durch die Verordnung (EG) 1234/2008, besser bekannt unter dem Namen „*Variation Regulation*“, ersetzt.

Auch die Abbott Products GmbH (im Folgenden Abbott), eine pharmazeutische Tochtergesellschaft des Abbott-Konzerns, führt derzeit einige Verfahren der gegenseitigen

Anerkennung durch und unterliegt bei Änderungsanzeigen den Bestimmungen der Variation Regulation. Aktivitäten und Vorgänge, die mit dieser Verordnung konform sein müssen, hat Abbott für Audits, Abfragen und Berichte zu erfassen, zu dokumentieren und abzubilden. Hierzu wurde 2009 die validierte und prozessorientierte Datenbank „*Integrated Regulatory Information System*“ (im Folgenden IRIS) eingeführt, in dem die Lebensläufe der Medikamente von Abbott abgebildet werden. Für Abbott ist es fundamental, effiziente und strukturierte Prozesse für die Erfassung solcher Informationen und Daten in der IRIS Datenbank zu realisieren, um so eine vollständige und korrekte Dokumentation aller Lebenszyklen der Medikamente gewährleisten und nachweisen zu können. Abbott möchte weiterhin Aufschluss darüber erlangen, inwiefern die neue Verordnung diese Prozesse beeinflusst.

1.2 Problemstellung

Die Datenerfassung aller Vorgänge und Aktivitäten erweist sich in IRIS als sehr komplex. Die Bereiche in der Regulatory Affairs¹ Abteilung von Abbott sind sehr funktional und dezentral ausgerichtet und gerade in den bereichsübergreifenden Aktivitäten fehlt es an Prozessorientierung. Im Besonderen ist der Dokumentationsprozess in seiner Gesamtheit für alle Beteiligten sehr intransparent, da an Schnittstellen der Bereiche diskrepante und fragmentarische Kommunikations- und Informationsflüsse stattfinden. Eine Gesamtübersicht der sich bedingenden Prozessketten ist nicht vorhanden. Die vom Management erstellten Arbeitsanweisungen sind sehr trivial gehalten und stellen die Komplexität und die genauen Abläufe des Erfassungsprozesses für den Regulatory Affairs Mitarbeiter nicht verständlich genug dar. Sie bieten keine genauen Arbeitsanweisungen, sondern vielmehr eine unzulänglich strukturierte Aufgabenverteilung.

Des Weiteren wurden seit der Inbetriebnahme von IRIS keine Evaluierungsmaßnahmen vorgenommen, ob die derzeitigen Arbeitsabläufe in der Dokumentation effektiv und homogen sind. Mögliche Indikatoren für Schwachstellen wurden bisweilen nicht identifiziert und eruiert. Abbott hat mit der Produktpalette der ehemaligen Solvay Pharmaceuticals GmbH einige Verfahren der gegenseitigen Anerkennung durchzuführen, weshalb qualitätssteigernde Maßnahmen in diesem Bereich vorzugsweise von Interesse sind. Im Rahmen dieses Verfahrens stellt sich somit die Frage, ob Konflikte und Risiken in der Vorgangserfassung

¹ Arzneimittelzulassung

und den der Informationsgenerierung zugrunde liegenden Prozessen vorliegen und welches Verbesserungspotential damit einhergeht.

Durch das Inkrafttreten der Variation Regulation bieten sich zudem durch regulatorische Aspekte des Groupings, Worksharings und „Do-and-Tell“ innovative Möglichkeiten für die Durchführung und Dokumentation von Änderungsanzeigen in den harmonisierten Zulassungsverfahren.

Für die Dokumentation von Änderungsanzeigen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung ergeben sich daraus folgende Problemstellungen:

Problem 1: Es gibt keine detaillierte Übersicht der gegenwärtigen Prozesse.

Problem 2: Die Prozessqualität und Schwachstellen der Datenerfassung in IRIS wurden bis jetzt nicht evaluiert. Prozesse sind teilweise nicht definiert.

Problem 3: Es ist unklar, welche Einflüsse und Chancen die neue Verordnung für den Prozess besitzt und wie sie integriert werden kann.

1.3 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die regulatorischen und dokumentarischen Prozesse für Änderungsanzeigen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung von der Initiierung einer Aktivität bis zum Versenden eines Genehmigungsberichtes evaluiert und Optimierungsvorschläge benannt werden.

Ein Ist-Modell soll aufzeigen, wo Informationen generiert werden, wie sie weitergeleitet werden, und in welcher Art und Weise diese in IRIS implementiert werden. Interviews sollen der Charakterisierung von relevanten Risikofaktoren und Indikatoren dienen, welche durch Einbeziehung des Ist-Modells die Schwachstellen in den Kommunikations- und Informationsflüssen als auch in der Datenerfassung verdeutlichen sollen. Darüber hinaus sollen Optimierungspotential und Verbesserungsvorschläge aufgezeigt werden. Die Risiko- und Verbesserungsanalyse soll Aspekte für die Integration der neuen Verordnung beinhalten.

Somit ergeben sich folgende Ziele für die Bachelorarbeit:

Ziel 1: Es soll ein Ist-Modell für die regulatorischen und dokumentarischen Prozesse erstellt werden.

- Ziel 2: Risiken und Schwachstellen der Dokumentation sollen auf Grundlage des Ist-Modells lokalisiert, benannt und Vorschläge zur Optimierung festgehalten werden.
- Ziel 3: Der Einfluss und Nutzen der neuen Variation Regulation soll eruiert werden.

1.4 Fragestellung

Aus den oben benannten Zielen ergeben sich nun folgende Fragestellungen:

Zu Ziel 1

- Frage 1.1: Welche relevanten Informationen werden wo und durch wen generiert? Wie werden diese weitergeleitet?
- Frage 1.2: In welcher Art und Weise werden die Informationen in IRIS implementiert?
- Frage 1.3: Wie kann man die Prozesse in ihrer Gesamtheit illustrieren?

Zu Ziel 2

- Frage 2.1: Welche Risikokriterien dienen der Identifikation von Schwachstellen?
- Frage 2.2: Welche Schwachstellen lassen sich durch Vergleich mit den Kriterien erkennen? Wo entstehen diese und wie kann man sie kenntlich machen?
- Frage 2.3: Welche Möglichkeiten gibt es, um die Schwachstellen zu minimieren oder zu beseitigen?

Zu Ziel 3

- Frage 3.1: Welche Vor- und Nachteile bietet die neue Variation Regulation?
- Frage 3.2: Welchen Einfluss hat die Verordnung auf die Prozesse in der Regulatory Affairs Abteilung und die Erfassung in IRIS? Wie kann sie integriert werden?

1.5 Gliederung der Arbeit

Die Bachelorarbeit gliedert sich in fünf Kapitel. Der Einleitungsteil enthält die Motivation, die Problemstellung und Fragestellungen dieser Arbeit. Dieser gewährt einen regulatorischen

Einblick in die Arzneimittelzulassung und zeigt, welchen Nutzen ein Pharmaunternehmen - speziell Abbott - von dieser Arbeit erwarten kann.

Der Grundlagenteil bietet das nötige Basiswissen, um die Aktivitäten und die Dokumentation von Änderungsanzeigen im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung besser verstehen zu können. Hierbei wird grundlegend auf die europäische Arzneimittelzulassung eingegangen, insbesondere auf das Zulassungsdossier, Änderungsanzeigen und das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Die Organisation und Verantwortlichkeiten einer Regulatory Affairs Abteilung werden erklärt und das regulatorische Datenbanksystem IRIS in seiner Struktur und seinen Funktionalitäten vorgestellt.

Weiterhin werden die Methoden aufgeführt, die zur Analyse der Prozesse verwendet werden und zur Erarbeitung der Ergebnisse und Optimierungsvorschläge führen. Es soll verdeutlicht werden, wie Informationen in einem solchen Projekt beschafft werden können, in welcher Form und mit welchen Hilfsmitteln die Prozesse modelliert werden und wie letztlich die Schwachstellen erkannt und Verbesserungsvorschläge erarbeitet werden können.

Im vierten Kapitel werden die Ergebnisse der Arbeit vorgestellt. Das Ist-Modell wird beschrieben sowie allgemeine und für Abbott prozessspezifische Risiken erläutert. Optimierungen und Integrationsvorschläge werden praktisch, aber ohne operativen Umsetzungsaspekt aufgeführt.

Schließlich werden die Ergebnisse anhand der Fragestellungen bewertet. Danach wird das der Arbeit zugrunde liegende Projekt kritisch reflektiert sowie einen Ausblick über die zukünftigen Prozesse und die Dokumentation in IRIS gegeben. Abschließend soll der nachhaltige Nutzen dieser Arbeit diskutiert werden.

2. Regulatorische und betriebswirtschaftliche Grundlagen der Arzneimittelzulassung

Um alle Prozesse und sämtliche erfassungsrelevanten Informationen verstehen und nachvollziehen zu können, liefert dieses Kapitel einen Überblick über die europäische Arzneimittelzulassung, beschreibt den Aufbau einer Regulatory Affairs Abteilung und erläutert die Struktur und Funktionalitäten der regulatorischen Datenbank IRIS.

2.1 Europäische Arzneimittelzulassung

Dieser Abschnitt legt die historischen und gegenwärtigen Fundamente und Harmonisierungsversuche der europäischen Arzneimittelzulassung dar. Dabei werden neben den Standards eines Zulassungsdossiers auch das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung als harmonisiertes Einreichungsverfahren vorgestellt. Weitere europäische Zulassungsverfahren werden an dieser Stelle ausgeklammert, da diese nicht im Mittelpunkt dieser Prozessanalyse stehen. Die inhaltliche Darstellung der Variation Regulation beschreibt den Umgang mit Änderungsanzeigen im Rahmen der europäisch harmonisierten Einreichungsverfahren.

2.1.1 Common Technical Document

Ein Zulassungsdossier ist das Kernstück einer jeden Marktzulassung für ein Medikament. Alle Dokumente innerhalb des Dossiers dokumentieren und fundieren die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität des Präparates. Die *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), eine Organisation, die versucht im Zuge der Globalisierung eine Harmonisierung von Beurteilungskriterien für Humanarzneimittel zu fördern, hat die Einreichung von Zulassungsunterlagen in den drei großen Regionen Europa, Amerika und Japan standardisiert und das einheitliche Format des *Common Technical Document* (im Folgenden CTD) entwickelt. Das CTD ist gegenwärtig weltweit fast überall anerkannt und beschreibt den Inhalt und das Format eines Zulassungsdossiers. Es ist verpflichtend, das Dossier im Zuge einer Änderung des Präparates zu aktualisieren und zu modifizieren. Hierzu benötigt es

allerdings einer weiteren Beantragung, Begutachtung und Genehmigung bei den und durch die zuständigen Gesundheitsbehörden.

Ein Dossier im CTD-Format besteht aus fünf Modulen [1]. Jedes Modul enthält spezifische Dokumente. Die Inhalte des Moduls 1 können dabei regional variieren. Dies bedeutet, dass das Modul 1 im engeren Sinne vom CTD ausgeschlossen ist. Lediglich die Module 2 bis 5 folgen einem äquivalenten Aufbau in jedem Dossier. Der Aufbau und Inhalt des CTD ist schematisch in der folgenden Abbildung 1 ersichtlich.

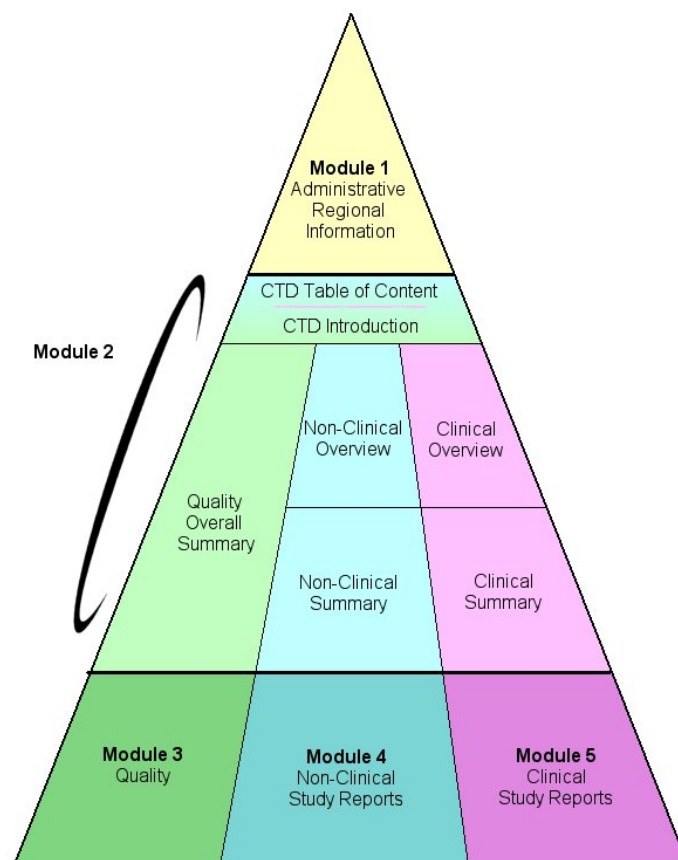


Abb. 1 Aufbau und Inhalt eines CTD

Das CTD kann entweder papierbasiert oder auf elektronischem Wege eingereicht werden. Papierbasierte Dossiers verwenden den normalen CTD-Standard. Für eine elektronische Zulassung steht der Standard des *electronic Common Technical Document* (im Folgendem eCTD) zur Verfügung. Im Gegensatz zum papierbasierten CTD ist das Modul 1 voll ins eCTD integriert und alle beiliegenden Dokumente werden den Behörden im *Portable*

Document Format (pdf) vorgelegt. Der eCTD-Standard beruht auf einer XML-Instanz. Dies bietet den Vorteil, dass man innerhalb des Dossiers frei navigieren kann und Zusatzinformationen (Metadaten) mitgeliefert werden können. Dadurch sind für die Behörden auch der Lebenslauf eines Arzneimittels bzw. die Änderungen in einem Dossier nachzuverfolgen. Da dieser Standard jedoch noch relativ jung ist und neben kleineren Pharmaunternehmen auch viele Behörden nicht die nötigen Systeme für die Bearbeitung eines eCTD besitzen, wird häufig auch der elektronische Standard der *non-eCTD electronic Submission* (im Folgendem NeeS) als Übergangslösung für eine elektronische Einreichung verwendet. Die NeeS ist nicht xml-basiert. Die Navigation geschieht aus diesem Grund mit Hilfe von elektronischen Verzeichnissen, Lesezeichen und Hyperlinks. Lifecyclemanagement, wie beim eCTD, ist hier jedoch nicht möglich.

2.1.2 Harmonisierung von nationalen Zulassungsverfahren

Gegenwärtig werden auch noch Zulassungsvorgänge auf nationaler Ebene durchgeführt. Anträge müssen unabhängig voneinander bei den zuständigen Behörden eingereicht, bewertet und genehmigt werden. Zudem werden die nationalen Verfahren durch die Länder selbst reguliert. Der Ausgang eines Verfahrens kann demnach von Land zu Land divergieren, obwohl der Antragssteller letztlich mit seiner Beantragung in allen Staaten dieselbe Intention verfolgt. Das pharmazeutische Unternehmen hat durch ein solches Verfahren nicht nur einen hohen Verwaltungsaufwand, sondern muss ebenso stets die Konformität mit den jeweiligen nationalen Anforderungen prüfen. Auch die zuständigen Behörden sind durch die Bewertung der einzelnen Anträge im Laufe der Jahre völlig ausgelastet und überlastet wurden. Allein im September 2010 sind in der deutschen Arzneimittelbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), immer noch 3902 Zulassungsanträge von bekannten Stoffen offen [2].

Um derartige redundante Einreichungs- und Bewertungsprozesse zu vereinheitlichen, um so den Verwaltungsaufwand zu minimieren, hat die EWG bereits in den 60er Jahren Harmonisierungsprozesse in Form der Richtlinie 65/65/EWG „zur Angleichung von Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittelspezialitäten“ [3] auf europäischer Ebene eingeleitet. Diese Richtlinie wurde mehrfach ergänzt und ausgeweitet.² Seit dem 01.01.1995

² Beispiel von Bedeutung: vgl. Richtlinie 75/319/EWG (ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 92/27/EWG (ABl. Nr. L 113 vom 30.4.1992, S. 8)); Richtlinie 75/318/EWG (ABl. Nr. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 91/507/EWG der Kommission (ABl. Nr. L 270 vom 26.9.1991, S. 32))

wurde durch die Änderungsrichtlinie 93/39/EWG [4] erstmals die gegenseitige Anerkennung einer Genehmigung eines Zulassungsverfahrens im europäischen Binnenmarkt eingeführt und legitimiert. Andere Arzneimittelgruppen und Bereiche der Humanmedizin wurden ebenso durch Richtlinien reguliert und oft geändert. Für eine Komprimierung ratifizierten das Europäische Parlament und der Rat die Richtlinie 2001/83/EG „zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel“ [5], der all diese Richtlinien zusammenfassen sollte. Der Gemeinschaftskodex ist fortan die rechtliche Grundlage für Zulassungsverfahren im europäischen Wirtschaftsraum, da er die alten Richtlinien impliziert und somit außer Kraft setzt. Neben den nationalen Zulassungsverfahren etablierten sich so die europäisch harmonisierten, dezentralen Verfahren (Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisiertes Verfahren) und das zentralisierte Verfahren. Kleine Änderungen und Erweiterungen für die dezentralen Verfahren wurden durch die Richtlinie 2004/27/EG umgesetzt, wodurch noch einmal die europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*; im Folgenden EMA) gestärkt, die Schieds- und Ausschussverfahren überarbeitet und verbessert sowie auch die Etikettierung und Packungsbeilagen von Arzneimitteln harmonisiert wurden [6].

Im Gemeinschaftskodex ist weiterhin festgelegt, dass „entsprechende Vorkehrungen für die Beurteilung von Änderungen der Genehmigungsbedingungen“ geschaffen werden müssen und Notifizierungsverfahren für Änderungen, die ein geringes Risiko für die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität des Arzneimittels darstellen, eingeführt werden müssen [5].

2.1.3 Mutual Recognition Procedure

Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (*Mutual Recognition Procedure*; im Folgenden MRP) ist ein multinationales Zulassungsverfahren auf europäischer Ebene, das es ermöglicht, einen bereits national genehmigten Antrag durch gegenseitige Anerkennung auch in anderen Staaten des europäischen Wirtschaftsraumes genehmigen zu lassen.

Um ein MRP einzuleiten, muss der Antragssteller einen *Reference Member State* (im Folgenden RMS) bestimmen. Damit ein Mitgliedsstaat als RMS fungieren kann, muss dort bereits eine nationale Zulassung vorhanden sein. Der Antragsteller übermittelt dann ein zusammengestelltes Dossier im papierbasierten oder elektronischen Format an die zuständige Behörde im RMS. Identische Dossiers sind unverzüglich bei allen anderen betroffenen Mitgliedsstaaten, auch *Concerned Member States* (im Folgenden CMS) genannt, einzureichen. Abweichungen vom ursprünglichen Dossier sind vom Antragssteller zu

begründen. Der RMS erstellt oder aktualisiert innerhalb von neunzig Tagen einen Bewertungsbericht und versendet diesen zusammen mit der *Summary of Products Characteristics*³ (im Folgenden SmPC), der Packungsbeilage und der Etikettierung an sämtliche CMS und den Antragssteller. Ist als Basis noch keine nationale Zulassung in Europa vorhanden, muss der Zulassungsinhaber zunächst innerhalb von 210 Tagen diese in einem Mitgliedsstaat beantragen, der dann im Falle einer nationalen Genehmigung als RMS fungiert und das MRP, wie oben erwähnt, einleiten kann. Der RMS ist ebenso für die Zuweisung der Verfahrensnummer verantwortlich. Nachdem alle CMS den Antrag validiert haben, startet der Referenzstaat offiziell das MRP.

Alle betroffenen Länder und der Antragssteller werden von der Bewertung und Entscheidung des RMS in Kenntnis gesetzt. Innerhalb von neunzig Tagen können die betroffenen Mitgliedstaaten nun die Entscheidung des RMS anerkennen. Bei Einwänden diskutieren CMS, RMS und Antragssteller und versuchen einen Konsens zu finden. Ist nach etwa 75 Tagen noch keine Einigung erreicht worden, ziehen die Parteien meist schon die *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (im Folgenden CMDh) hinzu. Die CMDh ist für die Koordinierung sämtlicher Fragen und Probleme im Rahmen der dezentralen Verfahren zuständig. Stimmt ein CMS nach neunzig Tagen mit Bezug auf Artikel 29 der Direktive 2001/83/EG wegen „potentiellen schwerwiegenden Gefahren für die öffentliche Gesundheit“ [5] dem Antrag nicht zu, sendet er die Gründe hierfür unverzüglich der CMDh. Die Koordinierungsgruppe hat nun offiziell die Aufgabe, innerhalb von sechzig Tagen eine Einigung herbeizuführen und zu vermitteln. Der Antragssteller und der RMS können erneut Stellung beziehen.

Sollte auch durch die CMDh keine Übereinstimmung erreicht werden, muss durch ein Schiedsverfahren des wissenschaftlichen Ausschusses der EMA, dem *Committee for Medicinal Products for Human Use* (im Folgenden CHMP), eine Entscheidung herbeigeführt werden [7]. Der CHMP gibt innerhalb von sechzig Tagen seine Meinung zu dem Fall ab. Bei einem negativen Entscheid kann der Antragsteller Einspruch erheben (innerhalb von sechzig Tagen) und den CHMP dazu veranlassen, innerhalb von weiteren sechzig Tagen eine zweite Meinung abzugeben. Die finale Stellungnahme des CHMP wird dann an die Europäische Kommission weitergeleitet. Innerhalb von 52 Tagen erstellt die Europäische Kommission eine Entscheidung der EG unter Einbeziehung der Mitgliedstaaten und setzt diese rechtskräftig um.

³ Fachinformation eines Arzneimittels

Unabhängig davon, wann ein CMS zugestimmt hat oder eine positive Entscheidung gefallen ist, muss der CMS den Antrag innerhalb von dreißig Tagen auf nationaler Ebene umsetzen. Sollte das Schiedsverfahren eingeleitet werden, können die Länder, welche vorher zugestimmt haben, unabhängig vom Ausgang des Verfahrens, bereits implementieren. Das eigentliche MRP kann demzufolge von 120 Tagen bis zu etwa einem Jahr andauern, wie man auch im schematischen Ablauf der Abbildung 2 erkennen kann.

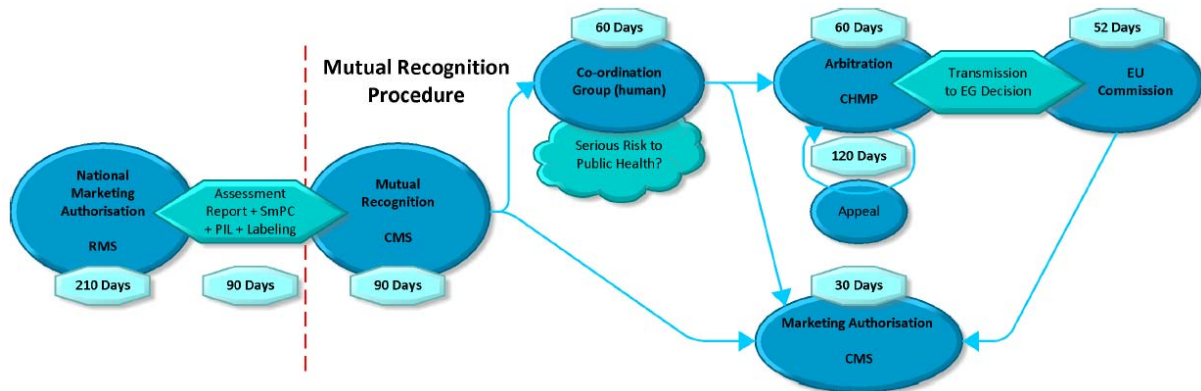


Abb. 2 Schematischer und zeitlicher Verlauf eines MRP

Der Vorteil des MRP ist flagrant und evident. Multinationale Einreichungen müssen nicht von allen beteiligten nationalen Behörden bewertet werden, sondern eine Behörde erstellt auf Basis einer nationalen Zulassung einen Bewertungsbericht, der im Konsensverfahren durch andere Staaten anerkannt wird. Der Antragssteller muss zwar in allen beteiligten Ländern Dossiers einreichen, welche jedoch inhaltlich identisch sind und somit zeitlich signifikante Ressourcen bei der Kompilierung von Dossiers eingespart werden können.

2.1.4 Variation Regulation

Um nun auch die erwähnten „Vorgehungen“ des Gemeinschaftskodexes für Änderungen einer Marktzulassung umzusetzen und Änderungen innerhalb harmonisierter Verfahren zulassen zu können, wurde eine weitere Verordnung erlassen. Die neue Variation Regulation reguliert seit dem 01. Januar 2010 unmittelbar in allen Mitgliedsstaaten die Genehmigungsbedingungen von Änderungsanzeigen im Rahmen aller europäisch harmonisierten Einreichungsverfahren.

Eine Änderung der Marktzulassung, die auch als *Variation* bezeichnet wird, definiert sich laut Variation Regulation als eine Modulation des Inhaltes sämtlicher Angaben und Unterlagen,

die im Art. 8 Abs. 3, Art. 9, 10, 10a, 10b, 10c, 11 und dem Anhang I des Gemeinschaftskodexes erwähnt sind [8][5]. Das Ziel der neuen Verordnung besteht darin, Verwaltungsaufwand abzubauen, indem sie die Art der Änderung neu klassifiziert, Zulassungsverfahren von Änderungsanzeigen unter bestimmten Bedingungen vereinigt, Bewertungsprozesse regrediert und diese, abhängig vom Grad der Auswirkungen einer Änderung, entweder entkrampft und stilisiert oder auch intensiviert. Dennoch sollen trotz flexiblerer Verfahren keine Einschränkungen beim Gesundheitsschutz gemacht werden.

2.1.4.1 Änderungstypen

Jede Änderung kann sich zu einem gewissen Grad und Umfang auf die Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Medikamentes auswirken. Je nach Risiko und geschätztem Ausmaß der Auswirkung wird eine Änderung in die Kategorie des Typs IA, IB oder des Typs II eingestuft. Um eine genaue Zuordnung einer Änderung zu einem Typen zu ermöglichen, hat die Europäische Kommission eine Klassifizierungsleitlinie herausgegeben. Die Leitlinie [9] katalogisiert alle bekannten Änderungen und gruppiert diese in die Bereiche

- administrative Änderungen,
- qualitative Änderungen,
- Änderungen in der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakovigilanz und
- spezifische Änderungen des *Plasma Master Files* und des *Vaccine Antigens Master Files*.

Zudem enthält die Leitlinie für jede Änderung die Bedingungen und Kriterien für die vorgeschlagene Typenzuweisung sowie die einzureichenden Dokumente. Dennoch kann der Fall auftreten, dass eine Änderung - auch nach Anwendung der Leitlinie - nicht klassifizierbar ist.

Das Einreichungs- und Bewertungsprozedere ist in einer ergänzenden Verfahrensleitlinie detailliert beschrieben [10]. Generell unterliegen alle Änderungstypen stets einer Melde- oder Anzeigepflicht bei den zuständigen Behörden. Somit muss jede Modifizierung des ursprünglich genehmigten Dossiers gemeldet oder angezeigt und ggf. explizit genehmigt werden. Geplante Änderungsanzeigen sollten der Behörde sechs bis zwölf Monate vor der Beantragung mitgeteilt werden, um aufkommende Fragen bereits vor der Einreichung diskutieren und lösen zu können. Eine Aktualisierung der SmPC, des *Package Information*

*Leaflet*⁴ (im folgenden PIL) oder der Etikettierung aufgrund einer vorangegangenen Variation wird als Teil eben dieser Variation verstanden. Dossieränderungen, die sich auf das *Certificate of suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia*⁵ (CEP) beziehen, müssen beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (*European Directorate for the Quality of Medicines of Healthcare*; EDQM) eingereicht werden.

2.1.4.1.1 Typ IA und IA_{IN}

Ist mit einer Variation ein geringes oder bedeutungsloses Risiko einer Auswirkung auf Sicherheit, Qualität oder Wirksamkeit des Arzneimittels verbunden, kann diese nach der Verordnung und der Klassifizierungsleitlinie als Typ IA eingestuft werden. Änderungen dieses Typs stammen meist aus dem Bereich der administrativen Modifizierungen, wie z.B. Änderungen in den Stammdaten des Wirkstoffes oder Fertigproduktes und Änderungen der Kontaktdaten des Zulassungsinhabers oder Herstellers.

Diese Variations sind aufgrund der geringeren Auswirkungen und des minderen Stellungswertes gegenüber anderen Typen nachgestellt und benötigen keine eingehenden und umfangreichen Untersuchungen. Dennoch bedarf es zumindest einer Notifizierung bei den zuständigen Behörden. In einem sogenannten „Do and Tell“-Verfahren darf der Zulassungsinhaber die Änderung bereits vor Meldung bei den Behörden implementieren. Innerhalb von zwölf Monaten nach der Umsetzung muss die Änderung bei den Behörden gemeldet werden. Dabei können alle Variations des Typs IA aus den vergangenen zwölf Monaten, insofern sie nicht sofort gemeldet werden müssen, konsolidiert und im Sinne eines *Annual Reportings*⁶ an die zuständigen Behörden geleitet und gemeldet werden. Im Interesse des Zulassungsinhabers kann der Zeitraum für die Notifizierung auch verkürzt werden. Die Meldung muss innerhalb dieser Frist zeitgleich an die Behörde des RMS sowie ausnahmslos an alle CMS geschickt werden. Das Review und die Validierung der Notifizierung durch den RMS sollen nach dreißig Tagen abgeschlossen sein. Die Referenzbehörde kann innerhalb dieses Zeitraumes der Änderung widersprechen. Eine ausdrückliche Genehmigung ist nicht mehr nötig. Muss die Marktzulassung infolgedessen aktualisiert werden, müssen alle Mitgliedsstaaten (RMS und CMS) dies nach Erhalt der Entscheidung innerhalb von 2 Monaten vollziehen. Die Umsetzung der Änderung muss im Falle einer Versagung seitens der Behörden sofort eingestellt werden.

⁴ Packungsbeilage

⁵ Zertifikat, dass die konforme Herstellung eines pharmazeutischen Stoffes gemäß den Monographien des europäischen Arzneibuches bestätigt; es ist Teil eines Zulassungsdossiers

⁶ System einer jährlichen Berichterstattung

Es ist möglich, dass eine geringfügige Änderung unverzüglich nach Implementierung mitgeteilt werden muss, wenn eine kontinuierliche Überwachung des Medikamentes durch die Änderung nicht mehr gewährleistet ist. In diesem Fall stuft die Klassifizierungsleitlinie die Variation als Subtyp IA_{IN} (immediate notification) ein [9]. Allerdings geben weder die Variation Regulation noch die Leitlinien einen Zeitraum für eine „unverzügliche Mitteilung“ an. Demnach können sowohl die Behörden als auch die Pharmaunternehmen den Zeitraum differenziert auslegen, was zu zeitlichen Verzögerungen und Fehlinterpretationen führen kann.

2.1.4.1.2 Typ IB

Für die Klassifizierung des Typs IB existiert eine antithetische Definition. Jede Änderung, die weder dem Typ IA oder dem Typ II zugeordnet werden kann, noch als eine Zulassungserweiterung angesehen werden kann, wird als Variation vom Typ IB behandelt. Jedoch darf auch dieser Typ, vergleichbar mit dem Typ IA, nur geringfügige Auswirkungen auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vorweisen. In der Klassifizierungsleitlinie sind unter diesem Typ beispielsweise unbeträchtliche Variierungen im Herstellungsprozess oder der Aufbewahrung des Pharmakons zu finden. Aber auch Variations, die nicht klassifiziert werden können, werden zunächst als Änderung des Typs IB eingestuft, insofern diese nicht durch die Beurteilung der Behörden wegen erhöhtem Auswirkungsrisiko in den Typ II hochgestuft werden.

Bei Änderungsanzeigen vom Typ IB verfährt man immer nach dem „Tell, Wait and Do“-Verfahren. Durch die geringfügigen Auswirkungen genügt auch hier eine Notifizierung, die vor der Implementierung bei der zuständigen Behörde des RMS und zeitgleich bei allen CMS eingereicht werden muss. Innerhalb von sieben Tagen validiert die Referenzbehörde die Notifizierung hinsichtlich der konformen Einreichung aller Unterlagen und prüft, ob die Zuweisung des Typs IB mit der Verordnung und den Leitlinien konform ist. Ist die Mitteilung valide, startet die Referenzbehörde das Evaluierungsverfahren. Sollte der Zulassungsinhaber und alle betroffenen Mitgliedsstaaten dreißig Tage nach Initiierung des Evaluierungsverfahrens keine Antwort von der Referenzbehörde erhalten, gilt die Änderung als genehmigt und darf implementiert werden. Die Referenzbehörde hat die Möglichkeit den Ausgang des Verfahrens früher zu kommunizieren. Eine Genehmigung ist jedoch im Gegensatz zum „Do-and-Tell“-Verfahren explizit erforderlich. Die Implementierung kann unabhängig einer sich dem Verfahren anschließenden Aktualisierung der Marktzulassung (innerhalb von sechs Monaten) erfolgen. Sollte die Behörde der Einreichung nicht zustimmen,

besitzt der Zulassungsinhaber einmalig die Gelegenheit, die Notifizierung zu ergänzen, deren Evaluierung dann zu einer finalen Stellungnahme der Referenzbehörde führt.

2.1.4.1.3 Typ II

Größere Änderungen, die einen gravierenden Einfluss auf die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Präparates entwickeln können, werden nach der Variation Regulation als Typ II klassifiziert. Dies betrifft auch nicht klassifizierbare Änderungen, die zunächst dem Typ IB zugeordnet sind. Unter den Typ II fallen sowohl essentielle, quantitative und qualitative Änderungen im Fertigungsprozess, in der Wirksubstanz, in der Lagerung oder auch die Modifikation der SmPC infolge bedeutender Erkenntnisse aus dem klinischen Bereich, aus Qualitätsuntersuchungen oder der Meldung von Nebenwirkungen.

Derartig große Änderungen bedürfen immer einer expliziten Genehmigung und genauen Untersuchung durch die zuständigen Behörden, bevor implementiert werden darf („Prior Authorisation“). Bei Variations vom Typ II sind dabei mit Abstand die meisten Unterlagen einzureichen und der Evaluierungsprozess konvergiert mit dem einer Neuzulassung. Nachdem ein Antrag zeitgleich an den RMS und alle CMS geschickt und von der Referenzbehörde auf seine Gültigkeit überprüft wurde, ist das Verfahren gestartet und die zuständige Behörde sollte innerhalb von sechzig Tagen eine Evaluierung des Antrags und der damit verbundenen Änderung durchführen. Diese Frist kann auf neunzig Tage verlängert werden, wenn die Variation auch Modifikationen und Ergänzungen der therapeutischen Indikation beinhaltet. Andererseits kann sie auch auf dreißig Tage verkürzt werden, falls der Zulassungsinhaber auf die Dringlichkeit der Umsetzung, z.B. aus sicherheitsrelevanten Aspekten, hinweist. Der RMS erstellt einen vorläufigen Bewertungsbericht, den er mit allen CMS kommuniziert und deren Kommentare in den Bericht integriert werden können. Die Referenzbehörde hat in der Evaluierungsperiode die Möglichkeit den Antragsteller zur Einreichung weiterer Dokumente aufzufordern. Bis zum Erhalt der angeforderten Unterlagen wird das Verfahren angehalten. Die Referenzbehörde finalisiert den Bewertungsbericht und kommuniziert diesen innerhalb der Fristen zusammen mit der Entscheidung über den Antrag mit allen betroffenen Mitgliedsstaaten. Sollten alle Parteien die Entscheidung und den Bericht des RMS anerkennen, so kann der Zulassungsinhaber dreißig Tage, nachdem er benachrichtigt wurde, die Änderung umsetzen. Bei Änderungen der Produktinformation (SmPC, PIL oder Etikettierung) sind deren Übersetzungen innerhalb von sieben Tagen in allen betroffenen Ländern einzureichen. Falls nötig, aktualisiert der RMS innerhalb von zwei Monaten die Marktzulassung, so dass die Änderung in allen betroffenen Ländern korrekt abgebildet wird.

Im Falle, dass ein CMS die Entscheidung nicht akkreditiert, werden die bereits beschriebenen Ausschuss- und Schiedsverfahren des MRP angewandt. Eine Einleitung des Ausschusses durch den Zulassungsinhaber ist in der Variation Regulation nicht vorgesehen.

2.1.4.1.4 Erweiterungen und Notfallmaßnahmen

Darüber hinaus kann durch eine große und umfangreiche Änderung eine Marktzulassung derart beeinflusst werden, dass diese nicht nur geändert, sondern erweitert werden muss. In diesem Fall wird die Erweiterung nicht als eigentliche Variation angezeigt, sondern in einem Verfahren evaluiert und genehmigt, welches dem einer Neuzulassung entspricht. Für Humanarzneimittel muss eine Erweiterung der Zulassung beantragt werden, wenn

- Änderungen am Wirkstoff (z.B. Isomersubstitution) oder
- Änderungen in der Stärke, Darreichungsform oder Indikation

vorgenommen werden sollen. Im Anhang I der Verordnung sind alle möglichen Zulassungserweiterungen genau definiert [8]. Allerdings ist eine Klassifizierung nicht immer einfach und eindeutig. Beispielsweise kann der Zulassungsinhaber eine neue Indikation in die SmPC aufnehmen lassen, was als Typ II Variation eingereicht werden müsste oder er bringt die neue Indikation als separates Produkt auf den Markt, was im Rahmen einer Zulassungserweiterung genehmigt werden müsste. Die Einstufung hängt somit von den Plänen der Pharmaunternehmen ab.

Es kann vorkommen, dass durch zumeist unerwartete Ereignisse, welche eine sichere Anwendung des Medikamentes nicht mehr ermöglichen und eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen, ein Anlass zum sofortigen Agieren besteht. Sogenannte Notfallmaßnahmen, die durch Art. 22 der Variation Regulation geregelt sind, können entweder durch den Zulassungsinhaber selbst oder durch die Behörden ergriffen, eingeleitet und mit sofortiger Wirkung umgesetzt werden [8]. Die Maßnahmen müssen sofort mit Patienten, Ärzten, Behörden und den betroffenen Mitgliedsländern kommuniziert werden. Der Antrag für eine Notfallmaßnahme muss spätestens fünfzehn Tage nach ihrer Anwendung bei den zuständigen Behörden eingereicht werden.

2.1.4.2 Grouping von Variations

Mit Inkrafttreten der Variation Regulation können nun nach Art. 7 der Verordnung Mitteilungen oder Änderungsanzeigen konsolidiert und en bloc eingereicht werden [8]. Dazu müssen jedoch bestimmte Bedingungen erfüllt sein. Generell dürfen nur Änderungen gruppiert werden, wenn deren Marktzulassungen einen identischen Zulassungsinhaber besitzen. Sollten einzelne Änderungen innerhalb der Gruppe nicht genehmigt werden, führt dies nicht zu einer Suspendierung der gesamten Gruppe. Die zuständige Behörde informiert den Zulassungsinhaber sowohl über genehmigte, als auch über versagte Änderungen innerhalb der Gruppierung.

Änderungen vom Typ IA/IA_{IN} können im Allgemeinen in einer Mitteilung zusammengefasst und an die Behörde notifiziert werden. Eine Gruppierung von Typ IA/IA_{IN} Variations muss nach den folgenden Konsolidierungsmöglichkeiten vom Zulassungsinhaber zusammengestellt werden:⁷

- Mehrere Änderungen vom Typ IA/IA_{IN} einer Zulassung (linkes Schema)
- Mehrere Änderungen vom IA/IA_{IN} mehrerer Zulassungen (mittleres Schema)
- Eine Änderung vom IA/IA_{IN} mehrerer Zulassungen (rechtes Schema)

Die zeitlichen Fristen der Meldung sind vom Zulassungsinhaber einzuhalten. Sollte sich innerhalb einer Gruppe mindestens eine Änderung vom Typ IA_{IN} befinden, die unverzüglich nach der Implementierung gemeldet werden muss, ist die gesamte Gruppe zu dieser Frist zu melden.

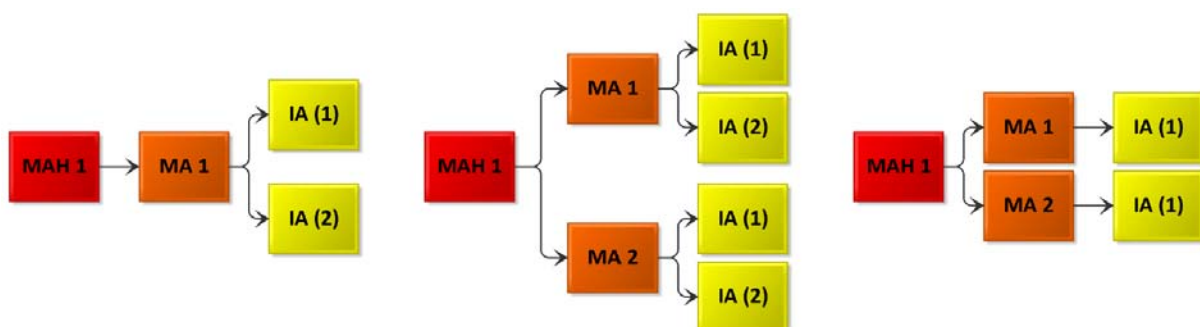


Abb. 3 Grouping der Variations vom Typ IA/IA_{IN}

⁷ vgl. Abb. 3

Soll mindestens eine Erweiterung oder Änderung, die nicht nach Typ IA oder IA_{IN} eingestuft wurde, in einer Gruppe vorhanden sein, so muss die Gruppierung als Ganzes mindestens eine der in Anhang III der Variation Regulation aufgeführten Bedingungen erfüllen oder eine vorherige Zustimmung seitens der Referenzbehörde erhalten haben. Grundsätzlich darf sich eine derartige Gruppe nicht auf mehrere Marktzulassungen beziehen. Für diesen Fall steht das Worksharing zur Verfügung, das im Kapitel 2.1.3.3 beschrieben wird. Darüber hinaus sollten die Änderungen korrelieren und nicht voneinander unabhängig sein. Der Zulassungsinhaber muss beachten, dass das Einreichungs- und Evaluierungsverfahren immer nach dem „drastischsten“ Typ der Gruppe bestimmt wird. Ist beispielsweise ein Antrag auf Erweiterung in der Gruppe⁸, ist dieser ausschlaggebend und es muss ein Verfahren, äquivalent zu einer Neuzulassung, durchgeführt werden. Ist eine Änderung des Typs II vorhanden und maßgebend⁹, wird das Verfahren aus Kapitel 2.1.3.1.3 angewendet. Im Falle eines normativen Typs IB¹⁰ genügt die Meldung durch ein Notifizierungsverfahren. Sollte die Gruppierung wegen Meinungsverschiedenheiten das Ausschuss- und Schlichtungsverfahren bei der CMDh und dem CHMP durchlaufen, dann werden alle Änderungsanträge innerhalb der Gruppe solange angehalten bis eine Einigung über die strittige Änderung zustande kommt.

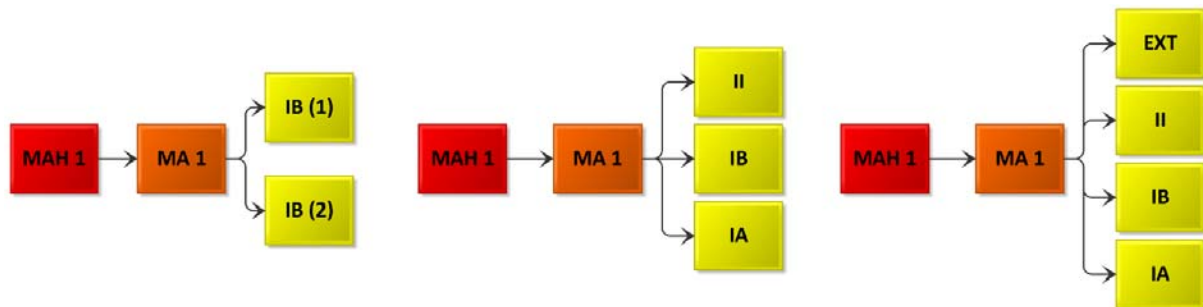


Abb. 4 Grouping der Variations vom Typ IB, II und Erweiterungen

2.1.4.3 Worksharing

Anträge von größeren Variations des Typs IB und II müssen akribisch von der Behörde geprüft und bewertet werden. Qualitative Einschränkungen auf Kosten des Gesundheitsschutzes sind nicht zu rechtfertigen. Dennoch ist es unökonomisch, dass, wenn ein pharmazeutisches Unternehmen identische Änderungen des Typs IB oder II für

⁸ vgl. Abb. 4, rechtes Schema

⁹ vgl. Abb. 4, mittleres Schema

¹⁰ vgl. Abb. 4, linkes Schema

unterschiedliche Zulassungen beantragen möchte, diese von separaten Behörden evaluieren lassen müsste, falls die Zulassungen keinen homogenen RMS und somit auch keine übereinstimmenden Referenzbehörden besitzen. Dieser Vorgang würde viel Zeit und hohe personelle Ressourcen aller beteiligten Behörden benötigen. Aus diesem Grund ist es nun nach Art. 20 der Variation Regulation möglich, größere Änderungen für multiple Zulassungen zu zentralisieren, indem eine Behörde exklusiv die Bewertung für alle anderen Behörden vornimmt [8]. Dieses Worksharing kann allerdings nur für

- eine homogene Änderung des Typs IB,
- eine homogene Änderung des Typs II oder
- eine Gruppierung, die entweder nach Anhang III der Variation Regulation oder durch die Behörden genehmigt wurde,

durchgeführt werden.¹¹ Zulassungserweiterungen sind davon gänzlich ausgeschlossen. Das Worksharing wird zudem nur unterstützt, falls im Laufe des Verfahrens keine produkt- und zulassungsspezifischen Aktivitäten und Gegebenheiten bearbeitet werden müssen.

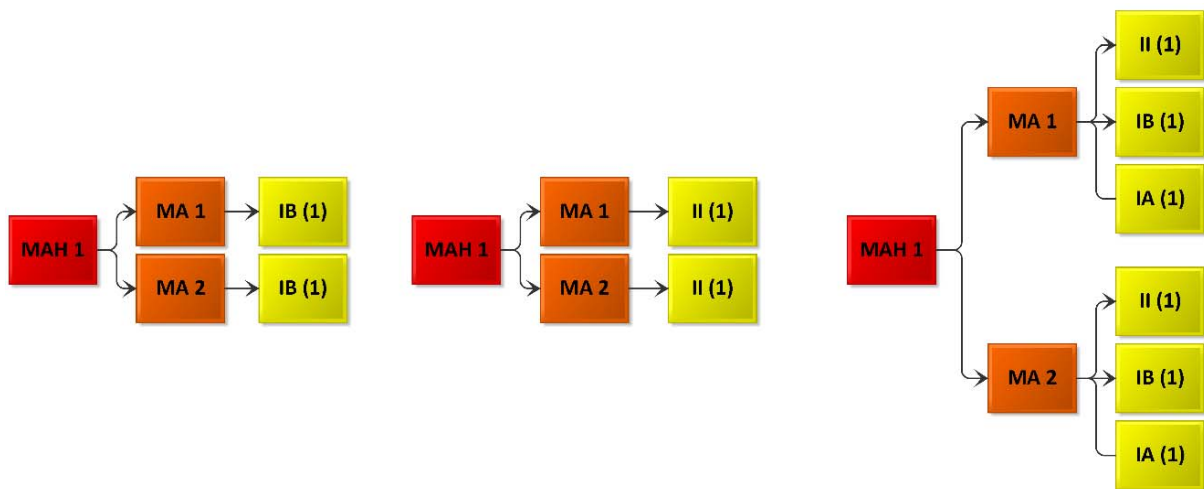


Abb. 5 Konsolidierung beim Worksharing

Die Referenzbehörde beim Worksharing ist entweder die EMA, falls mindestens eine Änderung die Zulassung innerhalb eines zentralen Verfahrens tangiert, oder eine vom CMDh unter Einbezug des Zulassungsinhabers gewählte Behörde der Mitgliedstaaten. Sollte keine der betroffenen Zulassungen in dem Land der gewählten Behörde vorhanden sein, kann eine weitere Behörde zur Unterstützung herangezogen werden. Der Antragssteller informiert den

¹¹ vgl. Abb. 5

CMDh und die vorgeschlagene Behörde oder ggf. die EMA drei Monate vor Beginn des Worksharing-Verfahrens. Der Verlauf des Worksharings ist identisch mit dem Verfahren für eine Typ II Variation.¹²

2.1.5 Identifikation eines harmonisierten MRP

Um sämtliche MRPs und deren Änderungsanzeigen identifizieren zu können, werden eindeutige Verfahrensnummern nach einer festgesetzten Syntax vergeben.



Abb. 6 Aufbau der MRP-Verfahrensnummer

Generell bekommt ein MRP ein alphanummerisches Chiffre¹³, das den RMS, den medizinischen Bereich, die *Medicinal Product Number*¹⁴, sowie die Form des Präparates kodiert. Wenn der Zulassungsinhaber eine Änderung meldet oder beantragt, so werden als Zusatz der Änderungstyp sowie eine fortlaufende Nummer ergänzt.¹⁵ Die fortlaufende Nummer erhöht sich immer, sobald ein neues Verfahren für eine Änderung eröffnet wird.

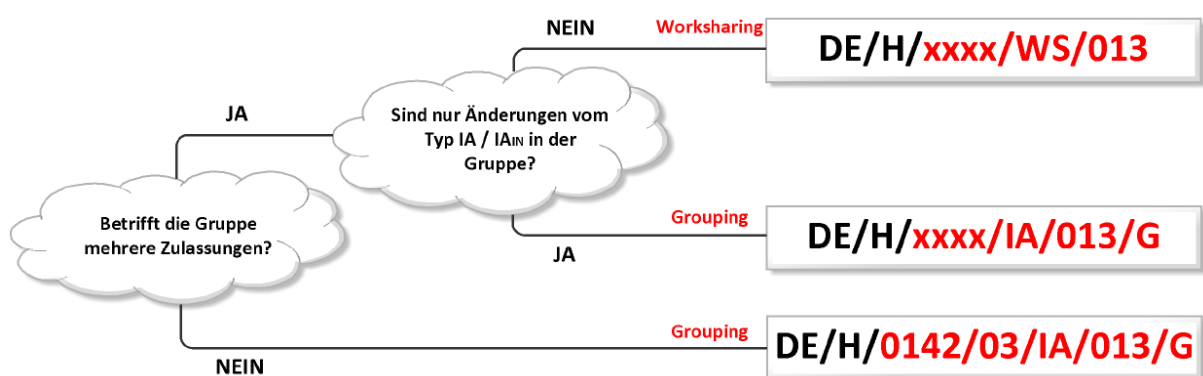


Abb. 7 MRP-Verfahrensnummer beim Grouping und Worksharing

¹² vgl. Kap. 2.1.3.1.3

¹³ vgl. Abb. 6, linkes Chiffre

¹⁴ Produktspezifische Identifikationsnummer

¹⁵ vgl. Abb. 6, rechtes Chiffre

Die möglichen Konsolidierungen der Variation Regulation erfordern auch neue Verfahrensnummern. Hierbei ist nach dem Entscheidungsmuster gemäß Abbildung 7 vorzugehen. Ist nur eine Zulassung von den Änderungen betroffen, werden die Medicinal Product Number und die Nummerierung der Form mit aufgeführt. Diese Angabe wird im Falle von mehreren betroffenen Zulassungen durch den Platzhalter „xxxx“ ersetzt. Ebenso wird die fortlaufende Nummer bei der Konsolidierung von Änderungen multipler Zulassungen nicht durch die Anzahl an eröffneten Verfahren eines MRP bestimmt, sondern vielmehr durch eine Vergabe seitens der Referenzbehörde. Des Weiteren werden beim Grouping stets das Kürzel des schwerwiegendsten Typs in der Gruppe sowie ein „G“ am Ende der Verfahrensnummer angegeben, während beim Worksharing das Kürzel des Typs durch den Platzhalter „WS“ substituiert wird.

2.2 Partizipierte Sektionen im Pharmaunternehmen

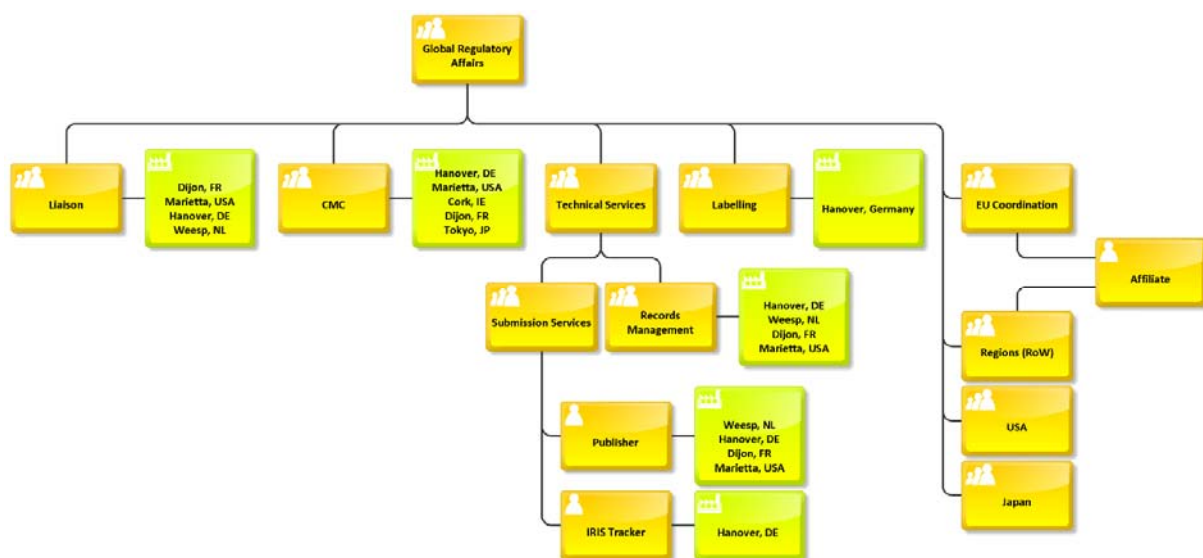


Abb. 8 Vereinfachte Organisation von Regulatory Affairs (Abbott)

Damit Zulassungsvorgänge und Änderungen am Dossier nach den genannten Bestimmungen konform, fristgerecht und erfolgsorientiert beantragt und durchgeführt werden können, bedarf es innerhalb eines pharmazeutischen Unternehmens einer guten Koordination und Aufgabenverteilung. Die Strategie einer Einreichung, die Dokumentation des Vorganges, das Kompilieren des Dossiers und die Kommunikation mit den Behörden obliegt in einem pharmazeutischen Unternehmen der Regulatory Affairs Abteilung. Im Folgenden sollen nun sämtliche Partizipanten und funktionalen Bereiche innerhalb einer Arzneimittelzulassungsabteilung vorgestellt werden, die für eine MRP-Variation von

Bedeutung sein könnten. Als Paradigma dient die Regulatory Affairs Abteilung von Abbott, die dezentral ausgerichtet ist und von verschiedenen Standorten weltweit agiert. Ein hierarchischer Überblick der gesamten Regulatory Affairs Abteilung ist in Abbildung 8 ersichtlich.

2.2.1 Chemistry, Manufacturing and Controls

Die Mitarbeiter von *Chemistry, Manufacturing and Controls* (im Folgenden CMC) sind für alle qualitativen Beurteilungskriterien des Medikamentes verantwortlich. Bereits im Stadium der Arzneimittelentwicklung erstellt CMC strategische Leitlinien für einen Wirkstoff, wie Stabilitätsanforderungen oder bestimmte Spezifikationen und führt Reviewprozesse für Qualitätsdokumente durch. Nach einer Neuzulassung muss CMC gewährleisten, dass der gesamte Herstellungsprozess und Analysemethoden den Anforderungen entsprechen. Beispielsweise überwachen sie die Konformität mit den Anforderungen an die Zertifikate der *Good Manufacturing Practice* (GMP). Weiterhin fallen qualitative Aspekte der Verpackung, der Darreichungsform und des Wirkstoffes in den Bereich von CMC. Die Qualität des Arzneimittels und der Wirksubstanz wird durch CMC gegenüber den Behörden gerechtfertigt und in Form von Berichten nachgewiesen. Ein bedeutungsvoller Bericht ist beispielsweise das *Product Quality Review* (PQR). Alle qualitativen Module (2.3 und 3) des CTD und die damit verbundenen Dokumente fallen in den Aufgaben- und Überwachungsbereich eines CMC Mitarbeiters. Sollten Modifikationen in diesen Bereichen des Dossiers notwendig werden, so ist ein Mitarbeiter für die Strategie der Einreichung, für die Kommunikation mit den Behörden und für die valide Dokumentation dieses Vorganges verantwortlich. Folgende Qualitätsdokumente sind von einer Änderung häufig betroffen:

- Beschreibung des Herstellungsprozesses des Wirkstoffes
(*Manufacturing process description for the drug substance*)
- Spezifikation des Wirkstoffes (*Specification of drug substance*)
- Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigprodukts
(*Description and composition of the drug product*)
- Schema der Fertigungsreihe (*Batch Formula*)
- Beschreibung des Herstellungsprozesses und Prozesssteuerung des Fertigproduktes
(*Description of Manufacturing Process and Process Controls of Drug Product*)

- Spezifikation der Haltbarkeit und Abgabe des Fertigproduktes
(*Specification of the Drug Product at Shelf Life and Release*)

CMC entscheidet weiterhin für qualitative Änderungen und Erweiterungen¹⁶, in welchen Ländern, mit welchem Einreichungsverfahren und in welchem Format eingereicht wird. Innerhalb der CMC Gruppe wird produktweise gearbeitet.

2.2.2 Liaison

Liaison stellt das Pendant zu CMC dar. Liaison ist für alle Aspekte zuständig, die mit der Sicherheit und dem Nutzen des Medikamentes einhergehen. Im Forschungs- und Entwicklungsstadium einer Substanz wirkt der Liaison-Experte bei der Erstellung von Leitlinien für die Durchführung von präklinischen und klinischen Programmen mit. Darunter fallen u.a. das Studiendesign und Ein- oder Ausschlusskriterien für Probanden. Die Mitarbeiter klären die Frage, ob durch die Ergebnisse in der präklinischen Phase eine sichere Studie am Menschen durchgeführt werden kann. Die möglichen Auswirkungen sämtlicher Informationen aus klinischen Studien, die die Wirkung und Sicherheit des Präparates kennzeichnen, werden von Liaison bewertet. Das betrifft neben der Dosierung, den Indikationen und den Kontraindikationen auch den Umgang mit möglichen Nebenwirkungen. Ein weiterer Schwerpunkt stellen die *Scientific Advice Meetings* dar, in denen wissenschaftliche Fragestellungen für ein Arzneimittel mit Experten der Behörden diskutiert werden. Auch während des Post Marketings ist dieser funktionale Bereich für die Überwachung des Arzneimittels und somit auch für eine kontinuierliche Unbedenklichkeit des Medikamentes zuständig. Hierzu koordiniert Liaison die gesetzlich vorgeschriebenen Verlängerungsbeantragungen der Zulassungen (*Renewal*), reicht Sicherheitsberichte, wie den *Periodic Safety Update Report* (PSUR), bei den Behörden ein oder veranlasst die Angleichung der SmPC, PIL und Verpackung im Falle neuer, bedeutsamer Informationen oder Nebenwirkungsmeldungen. Auch Notfallmaßnahmen und Erweiterungen der therapeutischen Indikation werden von Liaison koordiniert. Änderungen in den präklinischen Modulen 2.4, 2.6 und 4 sowie in den klinischen Modulen 2.5, 2.7 und 5 des CTD-Dossiers müssen von diesen Mitarbeitern geplant, beantragt und überwacht werden. Sie legen adäquat zu CMC die Länder, das Verfahren und das Format für eine Einreichung fest. Auch hier arbeiten die Experten produktbezogen.

¹⁶ die Darreichungsform betreffend

2.2.3 Technical Services

Technical Services übernimmt innerhalb von Regulatory Affairs die Rolle eines internen Dienstleisters. Das formale Kompilieren der Dossiers, das Archivieren und Verwalten von Dokumenten, das Erfassen des Lebenslaufes eines Arzneimittels, die Wiederaufbereitung von Informationen und die Generierung von Berichten sind Aufgaben, die in dieser Abteilung verrichtet werden. Technical Services unterstützt operative und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung, welche durch die Planung von CMC und Liaison vorgegeben werden. Dieser Bereich ist auf der einen Seite auf den Input dieser Experten angewiesen, auf der anderen Seite werden hier elementare Informationen und Daten für alle Bereiche des Unternehmens gespeichert, geordnet, verwaltet und nach Wunsch aufbereitet. Um eine interne Struktur zu schaffen, unterteilt sich Technical Services in verschiedene Arbeitsgruppen.

2.2.3.1 Records Management

Die Records Manager sind für die Verwaltung und Archivierung sämtlicher Dokumente verantwortlich. Hierzu steht ihnen ein Dokumentenmanagementsystem zur Verfügung, worin alle internen und offiziellen Dokumente des Unternehmens abgelegt und global zur Verfügung gestellt werden. Bei Abbott wird das *Solvay Integrated Documentum* (im Folgenden SOLID) als Dokumentenmanagementsystem verwendet. Es beinhaltet nicht nur Ablage-, Such- und Exportfunktionen, die keineswegs frugal sind, sondern auch aufwendige Review- und Genehmigungsprozesse, welche die Validität des Dokumentes sicherstellen und seinen Inhalt authentifizieren. Alle Dokumente die für eine Einreichung bei den Behörden benötigt werden, können aus diesem System extrahiert werden. Das Records Management unterstützt diese Prozesse, ist aber hauptsächlich für das Einstellen und Ablegen der Dokumente in SOLID sowie für die allgemeine Pflege des Systems zuständig. Weiterhin sind die Records Manager mit der Beaufsichtigung und Pflege aller Archive vertraut, die papierbasierte Dokumente und weitere physische Speichermedien (z.B. CDs, Bänder und Disketten) lagern. Die Ausleihe und die Lokalisierung der Unterlagen werden in einer separaten Archivdatenbank erfasst.

2.2.3.2 Publishing

Im Publishing werden sämtliche Dossiers für geplante Einreichungen zusammengestellt und an die entsprechenden Experten und Institutionen versandt. Ein Publisher koordiniert bei der Kompilierung des Dossiers die formale Aufbereitung und die technische Formatierung nach den Anforderungen des CTD und den Einreichungskriterien der jeweiligen Behörden. Der Publisher ist mit Ausnahme des *Cover Letters* und des technischen Validierungsberichtes bei elektronischen Einreichungen nicht für den Inhalt der CTD-Dokumente verantwortlich. Aus diesem Grund gibt es eine enge Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern aus den Bereichen CMC oder Liaison, die den Inhalt eines Dossiers bestimmen. Die benötigten Dokumente und Unterlagen stehen in SOLID zur Verfügung und können extrahiert werden. Dem Publisher stehen zur Komplettierung und Validierung des Zulassungsdossiers verschiedene elektronische Werkzeuge zur Verfügung. Es muss jedoch unterschieden werden in welchem Format das CTD-Dossier eingereicht werden soll. Für eine papierbasierte Einreichung verwenden die Publisher bei Abbott die Software „ISI Publisher“. Hier wird das Dossier mit der Intention erstellt, einen Ordner mit ausgedrucktem CTD zu kreieren. Im Gegensatz dazu kann das Dossier auch mit der Software „ISI eCTD Xpress“ erstellt werden, falls die Einreichung elektronisch auf einem digitalen Medium im eCTD-Standard oder im NeeS-Standard erfolgen soll. Papierordner sowie digitale Medien werden vom Publishing entsprechend oft reproduziert und versandfertig gemacht.

2.2.3.3 IRIS Gruppe

Eine weitere Arbeitsgruppe innerhalb der Abteilung Technical Services ist für die Abbildung der Lebensläufe aller Arzneimittel von Abbott zuständig. Hier werden sämtliche Informationen und Vorgänge der Medikamente erfasst, gespeichert und strukturiert aufbereitet. Für deren elektronische und digitale Abbildung steht die Datenbank IRIS zur Verfügung. Für die Mitarbeiter der sogenannten IRIS Gruppe gehört es zu den täglichen Aufgaben alle Produkte in IRIS zu pflegen, Abfragen zu bearbeiten und Berichte zu erstellen. Die Datenbestandspflege ist produktweise aufgeteilt. Alle Informationen, Datensätze und Vorgänge, von der ersten klinischen Studie bis hin zum Transfer oder Rückzug einer Marktzulassung, werden täglich von den Mitarbeitern in der Datenbank aktualisiert und organisiert. Auch das Anlegen neuer Datensätze für Produkte und Vorgänge kann von dieser Arbeitsgruppe übernommen werden. Berichte und Abfragen werden vor allem für die

Pharmakovigilanz, das Marketing, die Logistik und für das Management erstellt. Die technische Pflege und Weiterentwicklung des Systems liegt nicht im Kompetenzbereich dieser Arbeitsgruppe. Weiterhin werden die Dateneingaben in IRIS von Experten aus den Bereichen CMC, Liaison, Records Management und Publishing unterstützt.

2.2.4 Labelling

Ferner zählt auch das sogenannte Labelling zu Regulatory Affairs. Ihre Aktivitäten sind besonders für den Liaison Bereich von Interesse, denn hier werden Änderungen in der SmPC, im PIL und in der Etikettierung umgesetzt. Diese erarbeiteten Vorlagen sind letztlich Teil der Einreichungen bei den Behörden, welche Liaison koordiniert. Sollten beispielsweise aufgrund eines vorangegangenen PSUR neue Nebenwirkungen in die SmPC aufgenommen werden, so erstellt das Labelling Team eine *Master SmPC*¹⁷, die als Teil eines Dossiers eingereicht wird.

2.2.5 Geographische und funktionale Strukturen

CMC, Liaison, Technical Services und Labelling sind im Allgemeinen global und funktional ausgerichtet. Die Regulatory Affairs Abteilung besitzt allerdings auch regionsspezifische und funktionsübergreifende Strukturen. Dies ist notwendig, da jede Region und jedes Land auf der Welt nicht nur unterschiedliche Anforderungen und Gesetze hat, sondern auch ganz spezielle Eigenheiten, Kulturen und Sprachen besitzt. Um die Kommunikation mit den Behörden zu vereinfachen, unterhält Abbott in vielen Ländern nationale Niederlassungen oder pflegt Kontakte mit Partnern oder Agenten. Diese lokalen Ansprechpartner lassen sich unter dem Begriff „*Affiliates*“ zusammenführen. Die *Affiliates* kennen sich mit den nationalen und regionalen Gegebenheiten sehr gut aus und stehen im direkten Kontakt mit den Behörden. Die *Affiliates* sind somit das Bindeglied zwischen den nationalen Behörden und den globalen Funktionsbereichen der Regulatory Affairs Abteilung. Sie stellen die lokalspezifischen Dokumente des Dossiers (Modul 1) zusammen. Dies betrifft Gebührenbescheide, die lokale Etikettierung und andere regionale Unterlagen.

Damit die regulatorischen Aktivitäten eines globalen Produktes geplant und koordiniert werden können, gibt es ein sogenanntes „Regulatory Subteam“. Jede der genannten Regionen

¹⁷ Vorlage für alle lokalen SmPC

wird durch ein Mitglied seiner Regulatory Affairs Abteilung vertreten. Die Mitglieder der Regionen Europa, USA und Regions müssen allerdings aus den funktionalen Bereichen CMC oder Liaison stammen. Hinzu kommt noch ein globaler Vertreter aus dem Bereich des Publishing. Der europäische Vertreter ist stets der Vorsteher der Gruppe (*Regulatory Team Lead*).

Dieser ist auch der Repräsentant für die gesamte Regulatory Affairs Abteilung im sogenannten P-Team. In diesem Gremium wird die Unternehmensstrategie für ein Produkt festgelegt und diskutiert. Dieses P-Team vereint Vertreter aller Bereiche des Unternehmens, die den Lebenszyklus eines Arzneimittels prägen. Dies sind Angestellte aus Abteilungen der Entwicklung, der Klinik, der Präklinik, der Pharmakovigilanz, der klinischen Pharmakologie, der Produktentwicklung, des Health Economics, des Marketings, des globalen Projektmanagements und eben der Arzneimittelzulassung.

2.3 Integrated Regulatory Information System (IRIS)

IRIS basiert auf dem Track Wise[®] System der Firma Sparta Systems, Inc. Das System wurde im April 2009 in Betrieb genommen, um Abbott eine globale und validierte Erfassung aller regulatorischen Aktivitäten und Informationen aller Produkte zu ermöglichen. Im folgenden Abschnitt werden nun alle Strukturen und Funktionen von IRIS vorgestellt, welche Relevanz für das Erfassen von MRP-Variations besitzen. Weitere Teile des Systems werden aus diesem Grund nicht näher betrachtet.

2.3.1 Hierarchie der Datenstruktur

Alle Datensätze in IRIS sind in eine hierarchische Struktur eingebettet. In der Rangordnung absteigend enthält IRIS Datensätze zu den Produktfamilien (*Core Product*), den Marktzulassungen (*Country Registration*) und den Vorgängen (*Submission*). Zwischen den Ebenen gibt es eine Eltern-Kind-Beziehung. Dadurch werden Submissions eindeutig den entsprechenden Country Registrations zugewiesen. Diese wiederum können so einwandfrei zu den Produktfamilien referenziert werden. Aber Submissions können auch innerhalb ihrer Ebene untereinander beliebig oft Eltern-Kind-Beziehungen aufbauen. Das hierarchische Geflecht ist in der folgenden Abbildung 9 dargestellt.



Abb. 9 Hierarchische Ebenen der IRIS Datensätze

2.3.1.1 Core Product und Country Registration

Das Core Product enthält sämtliche Daten eines Produktes. Dieses identifiziert sich durch seine uniforme Komposition aus Wirkstoff, Darreichungsform und Stärke/Einheit. Durch diese Komposition, welche in allen IRIS Datensätzen als „Short Description“ umgesetzt wird, können die einzelnen Datensätze in den Hierarchiebaum eines Core Products eindeutig eingeordnet werden. Die Country Registration hingegen stellt die Marktzulassung eines Landes für ein bestimmtes Produkt dar. In ihr sind sämtliche zulassungsspezifischen Informationen enthalten. Die Eingabefelder der Datensätze beider Ebenen sind jedoch nahezu identisch.¹⁸ Allerdings werden im Core Product ausschließlich Daten angegeben, die für alle Country Registrations gelten, da beim Anlegen einer Country Registration die Informationen aus dem Core Product in die Datensätze herunter kopiert werden können. Neben der Kopierfunktionalität und der semantischen Bedeutung des Core Products hat dieses allerdings zwei weitere ergonomische Vorteile. Einerseits kann für eine bessere Übersichtlichkeit ein Familienbaum für den Benutzer erstellt werden. Andererseits können so auch vorgefertigte Berichte für eine Produktfamilie erstellt werden und müssen nicht für jede Zulassung einzeln generiert werden.

2.3.1.2 Submission und Submission Planning

Aktivitäten und Vorgänge der einzelnen Zulassungen und die damit einhergehenden Informationen werden in der Ebene der Submissions erfasst und gespeichert. Eine Submission

¹⁸ vgl. Anhang I

bezieht sich meist auf eine Country Registration. Sie kann aber auch selbst Kind einer anderen Submission sein. Dies kommt oft vor, wenn die Behörde Mängel an einer Einreichung erhebt und weitere Dokumente eingereicht werden müssen oder eine komplett neue Einreichung gefordert wird.

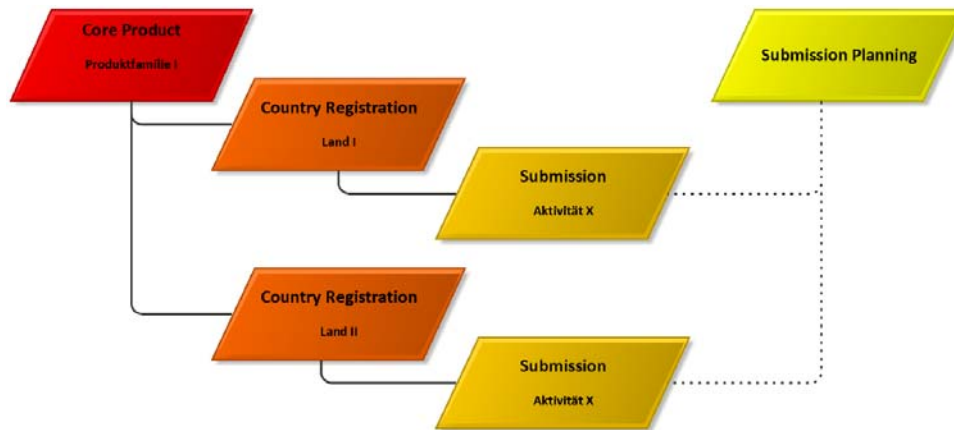


Abb. 10 Prinzip der Submission Planning

Darüber hinaus gibt es eine weitere Metaebene in IRIS. Die sogenannte Submission Planning enthält zwar im engeren Sinne keine Informationen, die für einen Bericht aus IRIS relevant wären, aber sie bietet, ähnlich dem Core Product, eine ergonomischere Handhabung bei der Erstellung gleichartiger Submissions. Die Submission Planning bietet den Vorteil, dass äquivalente Vorgänge für verschiedene Zulassungen simultan angelegt werden können.¹⁹ Der Benutzer muss nicht für jeden Eltern-Datensatz einen Kind-Datensatz manuell anlegen, sondern er referenziert lediglich im Datensatz der Submission Planning alle Eltern-Datensätze, gibt die gemeinsamen Daten ein und letztlich werden die Kind-Datensätze automatisch erstellt. Die Informationen werden, wie vom Core Product in die Country Registration, in alle neuen Datensätze herunter kopiert. Dabei ist zu beachten, dass eine Submission Planning nur innerhalb einer Produktfamilie ausgeführt werden kann. Denn auch der Datensatz der Submission Planning muss eine eindeutige Short Description besitzen. Die Submission Planning besitzt auch keine Eltern-Kind-Beziehung mit anderen Datensätzen in IRIS (*stand-alone submission*). Alle Datensätze, die aus solch einer Submission Planning hervorgehen, erhalten eine identische Vorgangsnummer (im Folgenden *Tracking Number*). Dies vereinfacht nicht nur Abfragen, sondern referenziert auch indirekt die neu erstellten Datensätze untereinander.

¹⁹ vgl. Abb. 10

Die Eingabefelder und -masken in einer Submission und Submission Planning sind nahezu identisch. Alle Informationen, die in beiden Ebenen gespeichert werden können, sind im Anhang I aufgeführt.

2.3.2 Standardisierte Workflows zur Prozesssteuerung

Die IRIS Datenbank ist trotz der hierarchischen Vernetzung der Datensätze keine klassisch relationale Datenbank, denn es können zusätzlich auch die realen Vorgänge im System abgebildet werden. Aus diesem Grund ist IRIS eine Kombination konventioneller Informationsverarbeitung und moderner Prozesssteuerung. Jeder Datensatz ist durch einen Status gekennzeichnet, der ein Abbild des Zustandes in einem Geschäftsprozess darstellt. Der Status kann nur durch Abarbeiten eines vordefinierten Workflows geändert werden. Der Workflow entspricht dabei dem Geschäftsprozess. Diese Affinität hat auch Auswirkungen auf den Umfang und die Art des möglichen Dateninputs und -outputs. Zum einen gibt es während gewisser Stati Felder in einem Datensatz, welche unbedingt mit Daten gefüllt werden müssen. Diese Felder werden in IRIS mit einem roten Pfeil markiert und erzwingen die Eingabe. Werden diese Felder nicht ausgefüllt, kann der Workflow des Datensatzes nicht fortgeführt werden. Weiterhin wird durch den Workflow der Zugriff auf den Datensatz durch die Benutzer reguliert. Nutzer von IRIS sind bestimmten Rollen zugeordnet. Derzeit bestehen die Rollen

- Business Administrator,
- Regulatory Affairs,
- Technical Services und
- National Organisation (Affiliate).

In jedem Stati werden den Rollen neue Zugriffsrechte zugesichert. Lese- und Schreibrechte werden so für jeden Benutzer abhängig vom zu bearbeitenden Datensatz verteilt. Die Fortführung des Workflows hängt demnach nicht allein von der Eingabe erzwungener Felder ab, sondern auch davon, ob die Rolle des Anwenders im gegenwärtigen Status dafür überhaupt autorisiert ist.

2.3.3 Dokumentation von MRP-Aktivitäten

Im MRP wird ein Bewertungsprozess vorgenommen, der dann bestenfalls durch gegenseitige Anerkennung aller beteiligten Staaten akzeptiert wird. Demzufolge sind nach dem Ende des Verfahrens letztlich alle involvierten nationalen Zulassungen betroffen. Auch in IRIS werden sämtliche Informationen und Aktivitäten auf eine nationale Ebene²⁰ heruntergebrochen und dort erfasst. Dies bedeutet für die IRIS Dateneingabe, dass ein MRP nicht als solches erfasst wird, sondern für alle Marktzulassungen innerhalb des MRPs eine Country Registration in IRIS vorhanden sein muss. Dementsprechend wird eine MRP Aktivität unter jeder dieser Country Registrations als Submission erfasst. Durch diese Datenstruktur besteht die Gefahr, dass man den einzelnen Submissions anstelle eines MRP rein nationale Verfahren zuordnet. Um dennoch den harmonisierten und gemeinsamen Zulassungsprozess zu akzentuieren, enthalten sowohl alle betroffenen Country Registrations als auch die Submissions den RMS, alle CMS und zusätzlich den Wert „Mutual Recognition Procedure“ im Eingabefeld *Registration Procedure*. Damit zusätzlich der Datenverbund eines speziellen MRP manifestiert und zwischen den MRP unterschieden werden kann, bekommt jeder dieser Datensätze die eindeutige MRP-Verfahrensnummer zugewiesen, deren Genese im Kapitel „Verfahrensidentifikation“ (2.1.5) beschrieben ist.

Die Erfassungsmodalitäten eines MRP Vorganges auf nationaler Ebene gehen daher mit einer umfangreichen und redundanten Dateneingabe für den Anwender einher. Für diesen Fall ist die Submission Planning prädestiniert. Der Anwender generiert eine Submission Planning, referenziert alle betroffenen Country Registrations und kann die Informationen des MRP Vorganges eingeben. Die Submission Planning erstellt automatisch alle entsprechenden Submissions mit den eingegebenen Informationen. Der Nutzer muss lediglich die zulassungsspezifischen Daten, wie das Datum der nationalen Implementation, ergänzen und den Workflow der einzelnen Submissions beenden. Zudem unterstreicht die gemeinsame Tracking Number nochmals die Zusammengehörigkeit der Submissions.

²⁰ Gemeint sind hiermit Country Registrations und Submissions, die sich immer auf eine bestimmte Marktzulassung beziehen

3. Methodische Ansätze

Dieses Kapitel soll die angewandten Methoden des komplexen Projektes erläutern. Die Planung und der Ablauf des Projektes wird vorgestellt. Es soll verdeutlicht werden, wie die Informationen für die Prozessanalyse beschafft wurden, mit welchen Werkzeugen und nach welchem Schema modelliert wurde sowie welche analytischen Methoden zum Aufspüren von Problembereichen, Verbesserungsvorschlägen und Integrationspotentialen verwendet wurden.

3.1 Projektplanung

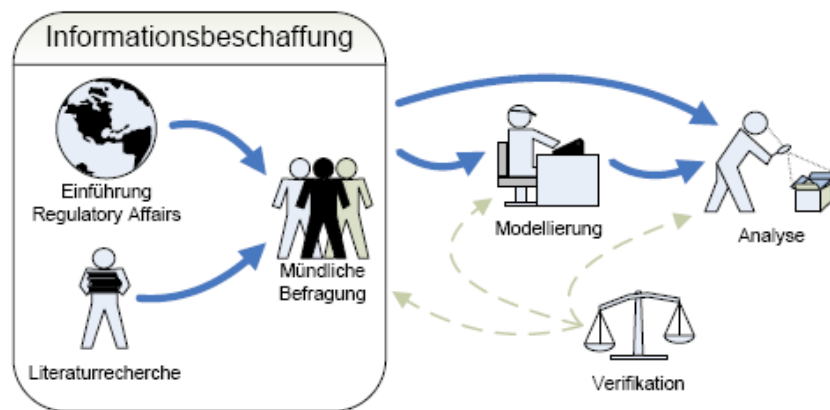


Abb. 11 Ablauf des Projektes

Um die Prozesse eines derartig komplexen und umfangreichen Vorganges analysieren zu können, bedarf es im Voraus einer akribischen, detaillierten Planung und Koordinierung. Der Ablauf und benötigte Ressourcen müssen für das Projekt zumindest grob aufgestellt werden. Bereits vor dem eigentlichen Beginn des Projektes stand bereits fest, dass diese Analyse anhand einer Fallstudie bei der Firma Abbott durchgeführt werden sollte, da sonst dem Analyseergebnis ohne Paradigmen und ohne eidetische, faktische Empirien nur schwer eine angemessene Evidenz angerechnet werden könnte. Im Rahmen eines Kick-Off-Meetings konnten in der Gruppe mit Angestellten aus den Bereichen CMC, Liaison und Technical Services die Ziele des Projektes vorgestellt und über die Durchführung der Prozessanalyse diskutiert werden. Für die Durchführung und Auswertung der Prozessanalyse wurde ein halbes Jahr festgesetzt. Zudem stand ein Arbeitsplatz mit zahlreichen Software-Lizenzen zur Verfügung. Nachdem auch der zu erwartende Nutzen und die Nachhaltigkeit für das Unternehmen durch Sondierungsgespräche geklärt worden ist, konnte ein Projektplan

aufgestellt werden. Aus diesem ergibt sich, dass sich die Analyse in mehrere Arbeitsschritte aufteilt, wie es in der Abbildung 11 zu erkennen ist.

Zunächst muss eine Einarbeitung in das Thema stattfinden. Durch intensive Literaturrecherchen und Teilnahme am alltäglichen Arbeitsprozess sollen die Hintergründe des Prozesses geklärt und Kausalketten nachvollzogen werden. Die erschaffenen Grundlagen dienen der Vorbereitung einer intensiven mündlichen Befragung der Mitarbeiter. Aus dieser Empirie gehen die entscheidenden Informationen für die weiteren Schritte hervor. Die Ergebnisse des Interviews und der Recherchen werden für die Modellierung eines Ist-Modells verwendet. Durch die abgebildeten Geschäftsprozesse mit integrierten Informations- und Kommunikationsflüssen und den Aussagen der Interviews sollen die weiteren Analyseschritte fortgeführt werden. Die Bedeutung effizienter und effektiver Zulassungsprozesse soll Risikomerkmale für die Dokumentation liefern. Der Vergleich der gegenwärtigen Erfassungsprozesse mit den Kriterien soll dann unter Einbeziehung geclusterter Interviewkommentare signifikante Risiken und Schwachstellen exponieren, die anschließend im Ist-Modell kenntlich gemacht werden. Konstruktive Überlegungen und Ideen für eine Prozessoptimierung sollen festgehalten werden. Der letzte Schritt besteht darin, Vorschläge für die Einbindung der Novitäten der Variation Regulation zu erarbeiten. Die Resultate der Informationsbeschaffung, Modellierung und Analyse sollten durch vordefinierte Verfahren, wie Reviewprozesse, verifiziert werden.

3.2 Informationsbeschaffung

Im folgenden Abschnitt sollen die Prozeduren dargelegt werden, wie benötigte Informationen innerhalb der Regulatory Affairs Abteilung beschafft werden können und welche Informationsquellen für eine Prozessanalyse zur Verfügung stehen.

3.2.1 Literatur und Dokumente

Während der Literaturrecherchen kann gezielt nach zwei Arten von Literatur gesucht werden: Öffentliche Publikationen und interne Dokumente des Unternehmens. Im regulatorischen Bereich der Arzneimittelzulassung kann nach sehr vielen Publikationen von Gesetzestexten, Verordnungen und Leitlinien recherchiert werden. Es kann aber auch gezielt nach

Manuskripten gesucht werden, welche die Arzneimittelzulassung und damit einhergehende Grundlagen, Verfahren und Prozeduren näher beschreiben. Es ist maßgebend, qualitative und wissenschaftlich anerkannte Quellen zu verwenden. Aus diesem Grund sind Veröffentlichungen von Autoren der Institutionen EMA, CMDh, CHMP, Europäische Kommission, EU und EG sowie aller europäischen Gesundheitsbehörden besonders relevant. Diese sind strukturiert und gut auffindbar unter der Internetpräsenz der jeweiligen Institution zu finden. Eine weitere herausragende Quelle ist die Datenbank IDRAC (*International Drug Regulatory Affairs Compendium*). Hier findet man eine breite Auswahl an Primär- und Sekundärliteratur, welche das gesamte Spektrum der Arzneimittelzulassung umfasst und zudem einen wissenschaftlichen Peer-Reviewing unterzogen wird. Zusammenfassende Dokumente in IDRAC ermöglichen einen schnellen und präzisen Einstieg in das Thema. IDRAC wird von dem renommierten Unternehmen Thomson Reuters angeboten und gepflegt. Für das Fallbeispiel Abbott und IRIS gibt es keine brauchbaren Publikationen. Hier kann allerdings auf die oben erwähnten internen Dokumente zurückgegriffen werden. Diese sind in SOLID abgelegt und haben auch einen Validierungsprozess durchlaufen. Hier abgelegte *Global Operating Procedures* (im Folgenden GOP), welche Arbeitsanweisungen festhalten und standardisieren sollen, geben einen guten Überblick über die Prozesssteuerung und die Aufgaben- und Funktionsverteilung innerhalb der Regulatory Affairs Abteilung. Folgende GOPs sind für das Projekt von Bedeutung:

- „*Communication and Distribution of Information regarding Regulatory Authority Interactions*“ (im Folgenden Communication-GOP)
- “*Procedure on Roles, Responsibilities and Use of the Integrated Regulatory Information System (IRIS)*” (im Folgenden IRIS-GOP)
- “*Regulatory Activities for CMC Variations*” (im Folgenden CMC-GOP)
- “*Procedure for the Initiation, Implementation, Tracking and Reporting of Labeling Variations*” (im Folgenden Liaison-GOP)

Da das IRIS System ein Unikat ist und nur innerhalb von Abbott Anwendung findet, gibt es sehr selten relevante Dokumentationen. Es ist kein Handbuch für die Datenbank vorhanden. Lediglich sogenannte *Quick Reference Cards* (QRCs) beschreiben einige Dokumentationsprozesse genauer. Wissen über das System kann hauptsächlich in Trainings und durch die ständige Arbeit mit IRIS erworben werden.

Weitere Literaturen zur Durchführung von Interviews, zu Modellierungsverfahren, Methoden der Prozessanalyse und -optimierung und zu anderen betroffenen Themengebieten dieses Projektes können sporadisch in Monographien angelesen werden. Dieses Wissen kann ebenso durch das Studium der Medizinischen Dokumentation vorausgesetzt oder erworben werden.

3.2.2 Mündliche Befragung

Damit der gegenwärtige Prozess abgebildet und analysiert werden kann, muss er zunächst in seiner Gesamtheit erfasst und Probleme und Potentiale ermittelt werden. Als beste empirische Methode eignet sich hierzu eine Beobachtung aller regulatorischen und dokumentarischen Geschäftsprozesse. Da sich der Zulassungsprozess einer Variation über Jahre ausdehnen kann, ist diese Methode mit der zeitlichen Vorgabe eines halben Jahres nicht vereinbar und durchführbar. Als Alternative steht die mündliche Befragung in Form eines Interviews zur Verfügung. Die Mitarbeiter von Regulatory Affairs sind am besten mit den Prozessen vertraut, da sie diese alltäglich ausführen. Es sollen demnach mindestens zwei Mitarbeiter aus allen unmittelbar involvierten, funktionalen Bereichen (CMC, Liaison, Publishing, IRIS Gruppe, Records Management) einzeln befragt werden. Um subjektive, ungenaue oder verfälschte Informationen und Ergebnisse zu vermeiden, muss das Interview gründlich vorbereitet werden. Hierfür unterstützt ein Interviewleitfaden, der die Dokumentation von Fragen und Antworten bereithält und unterstützt. Ebenso hält er Anweisungen für den Fragenden bereit. Der Interviewleitfaden für die mündliche Befragung des Projektes kann im Anhang II eingesehen werden. Vor dem Interview ist jeder der Befragten per E-Mail über die Ziele, den Inhalt, die Beteiligten, die Dauer, den Ort und das Datum des Interviews zu informieren. Allen Mitarbeitern sollte es freigestellt sein, ob sie an der Befragung teilnehmen. Innerhalb eines Zeitraumes von zwei Wochen wurden die Angestellten individuell in etwa einer Stunde zu ihren bearbeitenden Aktivitäten bei einer MRP-Variation, zu den detaillierten Prozessschritten und -ketten ihres Tätigkeitsfeldes, zu Konflikten im Prozess und zu Verbesserungsvorschlägen befragt.

3.3 Prozessmodellierung mit ARIS

Durch Aussagen der Interviews zu den Prozessabläufen und Inhalte der GOPs kann sowohl der regulatorische als auch der dokumentarische Geschäftsprozess mit all seinen

Informations- und Kommunikationsflüssen nachvollzogen und aufgestellt werden. Für eine grafische Darstellung wird die Modellierungssoftware ARIS (*Architektur integrierter Informationssysteme*) verwendet.

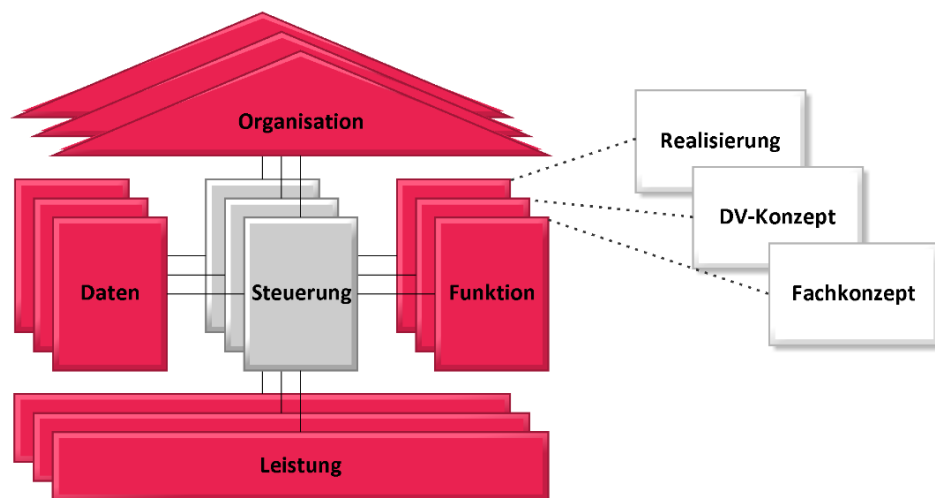


Abb. 12 „ARIS-Haus“: Sichtweisen und Dimensionen

Das ARIS-Konzept stammt aus der Wirtschaftsinformatik und soll ein Informationssystem in seiner Gesamtheit beschreiben. Es entzerrt die eigentlichen Prozesse in fünf separate Sichtweisen, die durch das sogenannte „ARIS-Haus“ repräsentiert werden. Vier dieser Sichtweisen spiegeln die Organisation, Funktionen, Leistungen und Datenstrukturen eines Informationssystems wieder und vereinen sich in der Prozessansicht (Sichtweise der Steuerung). Jede dieser Sichtweisen kann durch verschiedene Modellierungssprachen dargestellt werden. Darüber hinaus kann jede Sichtweise in drei separaten Dimensionen beschrieben werden.

- **Fachkonzept:** Darstellung der betriebswirtschaftlichen Problemstellung
- **DV-Konzept:** Umsetzung des Fachkonzeptes durch beschreibende Modelle der Datenverarbeitung
- **Realisierungskonzept:** Implementierung des DV-Konzeptes

Bei Regulatory Affairs sind die meisten Angestellten nicht mit dem ARIS-Konzept vertraut. Um ihnen dennoch eine übersichtliche und verständliche Ansicht der gegenwärtigen Prozesse zu ermöglichen, muss von der Grundlage des ARIS-Konzeptes abgewichen und nur unbedingt notwendige Sichtweisen veranschaulicht werden. Es werden nur Sichtweisen der Organisation und der Prozesse modelliert. Die Organisation wird in der Fachkonzeptebene durch ein

Organigramm abgebildet. In der Prozessansicht ist die Beschreibung aller drei Ebenen von Bedeutung.

Während der Modellierungsphase sollen demnach alle drei Ebenen der Prozesse in einem Modell ersichtlich werden. Als Basis wird die Modellierungssprache der *erweiterten ereignisgesteuerten Prozesskette* (eEPK) verwendet. Die eEPKs sollen innerhalb der einzelnen funktionalen Bereiche die Geschäftsprozesse (Fachkonzept) darstellen. Hierzu ist keine Abwandlung von eEPK-Komponenten oder der Semantik der eEPK notwendig. Um die Kommunikations- und Informationsflüsse (DV-Konzept) bei Regulatory Affairs zu erfassen und um zusätzlich das Datenmanagement von IRIS (Realisierungskonzept) abbilden zu können, müssen die eEPK-Komponenten missbraucht und die Semantik der eEPK modifiziert werden. Folgende Komponenten aus Abbildung 13 stehen damit der Modellierung von Prozessabläufen bei MRP-Variations zur Verfügung.

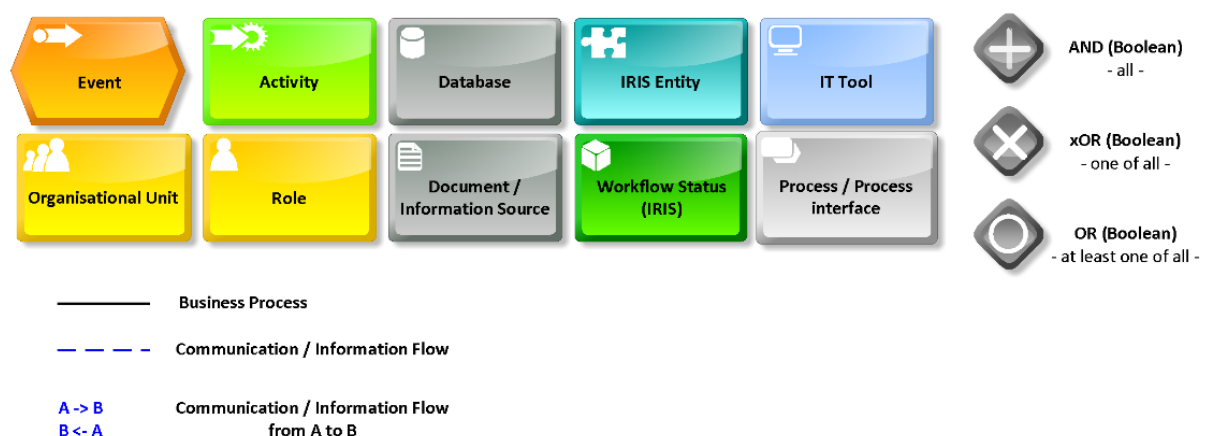


Abb. 13 Komponenten der Prozessmodellierung

Des Weiteren wird der Gesamtprozess aufgrund seines Umfangs in mehrere Teilprozesse unterteilt. Das Ergebnis der Modellierung soll ein IST-Modell sein, welches Geschäftsprozesse, Kommunikationsflüsse und Informationsmanagement im Rahmen von MRP-Variations bei Abbott vereint, aber dennoch, trotz der Komplexität, die Akzeptanz und Transparenz bei den Mitarbeitern von Abbott fördern soll.

3.4 Strategie der Prozessanalyse

Ausgehend von der Bedeutung effizienter und effektiver Zulassungsprozesse können Risikomerkmale bestimmt werden, die auf die Dokumentationsqualität bei Regulatory Affairs

erheblichen Einfluss besitzen. Interviewaussagen der Mitarbeiter zu den Problemen und Verbesserungen kann man clustern. Beim Clustern der Äußerungen werden zunächst alle redundanten Aussagen zusammengefasst. Häufig auftretende und bereichsübergreifende Bemerkungen erhöhen dabei die Aussagekraft und können höher gewichtet werden. Darauf folgend wird die Relevanz der Kommentare überprüft. Zu subjektive oder nicht evidente Kommentare werden aus dem Blickfeld ausgeschlossen. Beispielsweise hat die Aussage „Wir haben zu viel Arbeit!“ keine Relevanz für die Analyse, da sie sich auf das subjektive Empfinden des Befragten stützt und in diesem Moment empirisch nicht quantifizierbar ist. Zudem ist diese Schilderung zu allgemein und unspezifisch. Der Restbestand an Hinweisen kann nun für weitere Analyseschritte verwendet werden. Eine Übersicht von geclusterten Interviewaussagen ist in Anhang III ersichtlich.

Führt man nun die geclusterten Aussagen und die allgemeinen Risikomerkmale zusammen, kann man in den gegenwärtigen Dokumentationsprozessen Vergleiche ansetzen und potentielle Schwachstellen benennen. Deren Auftreten im Prozess kann darüber hinaus bestimmt und durch eine zusätzlich integrierte Komponente in die Modellierungssprache visuell lokalisiert werden. Die einzelnen Visualisierungen sollen jeweils die Art des Risikos und dessen Inhalt wiedergeben. Die erfassten Schwachstellen und Risiken der Dokumentationsprozesse können zusätzlich quantitativ nach Häufigkeit und Risikobereiche ausgewertet werden.

Ein weiterer Schritt besteht in der Ermittlung von Verbesserungen. Die quantitative Auswertung der Risikoanalyse soll signifikante und realisierbare Optimierungspotentiale im Prozess bestimmen. Diese können, ergänzt durch Brainstorming-Aktivitäten, Kommentare der Interviews und Anforderungen des Managements, zur Exploration rationaler Optionen für Veränderungen in den Prozessen verwendet werden. Die Optimierungsvorschläge sollen objektiv und sachlich festgehalten werden. Der operative Implementierungsaspekt muss in einem gesonderten Projekt evaluiert werden.

Damit auch die Implementierungspotentiale der Variation Regulation aufgezeigt werden können, müssen die klaren Neuerungen der Verordnung beleuchtet werden. Durch Erfahrungen der regulatorischen Experten und die zu erörternden Auswirkungen auf die regulatorischen Prozesse, können Rückschlüsse auf die Datenerfassung in IRIS gezogen und dadurch notwendige Umsetzungsmaßnahmen benannt werden.

3.5 Verifizierungen

Damit Teilergebnisse auch plausibel und evident sind, müssen sie durch geeignete Verfahren überprüft werden. Bereits vor Beginn des Projektes wurden Sondierungsgespräche mit dem Management von Regulatory Affairs geführt, um die Ziele des Projektes klar festzusetzen und dessen Realisierbarkeit zu überprüfen. Mitarbeiter wurden während der Interviews befragt, ob sie für Rückfragen zur Verfügung stehen. Die Aussagen der Interviews konnten bei Unklarheiten somit nochmals überprüft und verfeinert werden. Das Ist-Prozessmodell wurde jedem der Befragten mit der Bitte um Korrekturen und Kommentaren zugesandt. Das überarbeitete Ist-Modell sollte letztlich in einem Meeting der Regulatory Affairs Abteilung vorgestellt und zur finalen Diskussion freigegeben werden. Die Ergebnisse der Risikoanalyse und Optimierungspotentiale wurden ebenso zur Diskussion gestellt und vom Management begutachtet. Es wurde während des gesamten Projektes Wert darauf gelegt, dass die Ergebnisse objektiv, aber dennoch unter Einfluss von Erfahrungen und Meinungen der Mitarbeiter zustande gekommen sind.

4. Prozessanalyse und Potentialexploration bei der Dokumentation in IRIS

Dieses Kapitel soll die analysierten und derzeit bestehenden Prozesse beschreiben, Risikokriterien für effiziente und effektive Prozessabläufe in der Dokumentation vorstellen und die erkannten Schwachstellen erläutern. Letztlich werden erarbeitete Vorschläge für die Prozessoptimierung und die Integration der Variation Regulation aufgeführt.

4.1 Ist-Prozessmodell einer MRP-Variation

Im Folgenden werden die derzeitigen Abläufe und Informationsflüsse innerhalb der Regulatory Affairs Abteilung von Abbott bei der Durchführung einer MRP-Variation beschrieben. Grundsätzlich gibt es einen Prozess für die regulatorischen Aktivitäten, aus denen die Informationen für den dokumentarischen Geschäftsprozess hervorgehen. Sowohl der regulatorische als auch der dokumentarische Prozess laufen parallel und abhängig voneinander ab. Die Abhängigkeiten werden durch die Kommunikations- und Informationsflüsse im Ist-Modell ersichtlich.

Der gesamte Prozess einer MRP-Variation gliedert sich in vier, zeitlich aufeinander folgende Teilprozesse.²¹ Die Korrespondenzphase kann häufig übersprungen werden. Die beteiligten Sektionen bei Abbott wurden in einem Organigramm festgehalten, dass bereits bei der Vorstellung von Regulatory Affairs in der Einleitung des Kapitels 2.2 verwendet wurde.²²

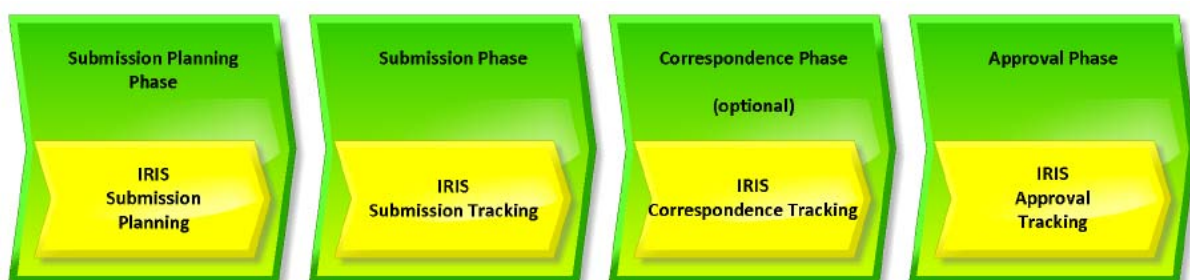


Abb. 14 Übersicht der Prozessketten bei einer MRP-Variation

²¹ vgl. Abb. 14

²² vgl. Abb. 8

Das gesamte Ist-Modell ist im Anhang IV zu finden und wird in den folgenden Abschnitten beschrieben. Für alle folgenden Prozesse gilt, dass alle notwendigen Felder in dem aktuellen Status eines IRIS Datensatzes ausgefüllt sein müssen, da sonst der Workflow der Datensätze stagniert. Es müssen also stets alle durch IRIS erzwungen Informationen, im schlechtesten Fall über Workarounds, eingeholt werden. In allen Unterpunkten dieses Abschnittes werden die Mitarbeiter von CMC und Liaison als „Experte“ oder „Spezialist“ zusammengefasst, es sei denn, eine Trennung ist explizit erforderlich.

4.1.1 Planung einer Variation

In der Planungsphase werden sämtliche Planungsdaten einer MRP-Variation erstellt, diskutiert und festgehalten. In IRIS wird der Planungsprozess durch Erstellen einer Submission Planning dokumentiert.

Eine MRP-Variation wird entweder durch gesetzliche Bestimmungen oder durch die Strategie des Unternehmens erforderlich. Nachdem das P-Team und Sub-Team den Kosten-Nutzen-Faktor der Variation, deren Realisierbarkeit, soweit nicht ohnehin rechtmäßig verordnet, und die territoriale Anwendbarkeit erörtert und diskutiert hat, legen diese Gremien die Rahmenbedingungen der Variation fest. U.a. werden die Länder und Regionen bestimmt, in denen eingereicht werden soll. Innerhalb eines MRP sind dies natürlich alle beteiligten Staaten. Für eine CMC-Variation wird zudem vorab ein interner Antrag (*Change Request*) für die Durchführung in der Datenbank SOLTRAQS gestellt. Je nachdem, ob die Variation CMC oder Liaison betrifft, erstellt der Produktverantwortliche des zuständigen funktionalen Bereiches die genaue Planung der Variation. Der Experte kann sich bereits mit den Behörden austauschen. Er legt den Typ der Variation und deren Inhalt fest, bestimmt das geschätzte Einreichungs- und Genehmigungsdatum (*Estimated Submission Date* und *Estimated Approval Date*; im Folgenden ESD und EAD) und generiert die entsprechende Verfahrensnummer für das MRP. Alle generierten Planungsdaten werden in einem Dokument festgehalten, welches im CMC Bereich als *Variation Strategy Plan* (VSTP) bezeichnet wird. Die Planungsdaten sind relevant für die Dokumentation in IRIS. Ist die Planung der Variation abgeschlossen, beschäftigt sich der Experte mit den durch die Variation bedingten Änderungen oder Ergänzungen des Zulassungsdossiers. Dies betrifft Dokumente, die substituiert, entfernt oder ergänzt werden müssen. Allerdings müssen auch regionale Gegebenheiten berücksichtigt werden (Modul 1 des CTD). Beispielsweise können die Antragsformulare (*Cover Letter*)

regionale Unterschiede aufweisen, aber auch die CTD-Dokumente können regionalen Abweichungen unterliegen. Der Experte kann Kontakt zu den Affiliates aufnehmen, um die Einreichungsstruktur und lokale Abweichungen genau planen zu können. Die gesamte Planung wird letztlich einem Review unterzogen und ggf. revidiert. Ist die Konzeption abgeschlossen, erteilt der zuständige Spezialist der IRIS-Gruppe den Auftrag, die Variation im System zu erfassen oder beginnt die Dokumentation in IRIS eigenständig auszuführen. Zudem fordert er die betroffenen Dokumente an, welche mit dem Dossier eingereicht werden müssen. Die Erstellung der Dokumente obliegt den kompetenten und autorisierten Abteilungen innerhalb des Abbott Konzerns. Diese sind auch für die elektronische Aufnahme und Archivierung dieser Dokumente in SOLID verantwortlich. Unterstützung erhalten sie bei dieser Tätigkeit von den Records Managern. Jedes der Schriftstücke erhält dadurch eine eindeutige SOLID Nummer und kann nach der Benachrichtigung an den Spezialisten durch diesen einwandfrei authentifiziert werden. Parallel benachrichtigt der zuständige Spezialist das Publishing über die geplante Einreichung. Die Publishing Gruppe weist der Variation einen Publisher zu, der dann eine Dossiernummer, eine Sequenznummer (*Sequence Number*) und ggf. eine verwandte Sequenznummer (*Related Sequence Number*) vergibt. Diese Metadaten dienen der Identifikation von Dossiers und der Nachvollziehbarkeit des Dossierlebenslaufes sowie der Kompilierung. Weiterhin wird hier das Einreichungsformat in den jeweiligen Ländern bestimmt. All diese „Publishing Informationen“ sind ferner für die Dokumentation in IRIS bestimmt. Sind die Einträge vorgenommen, generiert der Publisher den *Content Plan*. Dieser referenziert alle Unterlagen, die mit dem Dossier eingereicht werden müssen. Ein ausgefüllter Content Plan dient als Basis für die Zusammenstellung des Dossiers. Nachdem alle relevanten Dokumente in SOLID eingestellt und einem Review unterzogen wurden, befüllt der Spezialist den Content Plan mit den SOLID Nummern dieser Dokumente, welche die Module 2 bis 5 betreffen. Der Publisher befüllt den Content Plan äquivalent mit Modul 1 Dokumenten.

Wie bereits oben erwähnt, werden die IRIS Eingaben vom Experten selbst oder nach Anweisung durch den Produktverantwortlichen aus der IRIS Gruppe initiiert. Es wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass eine Neuzulassung durch ein MRP bereits genehmigt wurde und somit auch die entsprechenden Country Registrations der jeweiligen Länder mit allen Informationen vorhanden sind. Über ein Webinterface von IRIS wird zunächst ein Submission Planning Datensatz angelegt. Innerhalb des Datensatzes wählt der Nutzer nun alle Country Registrations der betroffenen Länder nacheinander aus und referenziert diese. Somit

ist abgesichert, dass der RMS und jedes CMS einen adäquaten Submission Datensatz erhält. Folglich werden alle genannten Planungsdaten aus dem regulatorischen Geschäftsprozess in die entsprechenden Felder der Submission Planning eingefügt, da diese Daten für alle beteiligten Länder gelten sollten. Sollte die IRIS Gruppe die Erfassung dieser Daten vornehmen, so findet ein Informationsaustausch mit dem Experten statt. Die Submission Planning wird nun im System gespeichert und in den Workflow-Status „Initiated“ gesetzt. Der Datensatz erhält dabei die sogenannte *Auto Number*, welche den Planungsdaten hinzugefügt wird und später als Tracking Number in den Kind-Datensätzen fungiert. Nun muss entschieden werden, ob Dokumente verlinkt werden sollen. Falls dies notwendig ist, kommuniziert der Spezialist die entsprechenden SOLID Nummern und die Art des Dokumentes. Es besteht die Möglichkeit die Dokumente in IRIS direkt mit SOLID per URL zu verlinken, damit das Dokument sofort geöffnet werden kann. Es kann aber auch ein absoluter Pfad für eine Lokalisierung des Skriptes gespeichert werden oder lediglich eine Beschreibung des Dokumentes in IRIS abgelegt werden. Die Beschreibung folgt dabei generell der Syntax:

SOLID [SOLID Number] v [Version] – [Title | Abbreviated Title]

Der Workflow des Submission Planning Records wird nun durch den Nutzer in den Status “Pending Publishing” gesetzt. In diesem Status gibt der Publisher seine generierten Informationen ein oder leitet diese zur Erfassung an die IRIS Gruppe weiter. Die Submission Planning ist nun gefüllt und wird entweder durch den Experten oder die IRIS Gruppe finalisiert. Im nächsten Status des Workflows („TWS Processing“) erstellt der sogenannte *Track Wise Service* (TWS), ein automatisierter Dienst des IRIS Systems, für alle referenzierten Country Registrations die Kind-Datensätze und somit auch die eigentliche Variation für jedes Land. Die einzelnen Submissions enthalten nun alle Planungsdaten aus der Submission Planning und zusätzlich werden die Basisdaten ihrer übergeordneten Country Registration importiert. Weiterhin wird jeder dieser Datensätze durch die „*PR ID*“ in IRIS eindeutig gekennzeichnet. Die Tracking Number referenziert alle Submissions der MRP-Variation untereinander. Die Submission Planning wird nach Terminierung des automatischen Dienstes in den Endstatus „Closed-Completed“ versetzt. Die Submissions befinden sich nach ihrer Generierung im Status „Work in Progress“. Experten, Publisher oder IRIS Gruppe haben nun die Möglichkeit gezielt länderspezifische Daten einzugeben.

4.1.2 Erstellung und Einreichung des Dossiers

In der Einreichungsphase wird das Dossier für die Einreichung zusammengestellt und kompiliert. Weiterhin wird das Dossier in Zusammenarbeit mit den Affiliates bei den Behörden eingereicht. In IRIS muss die Versendung des Dossiers dokumentiert und verfolgt werden.

Der Publisher kompiliert nun das Dossier für die Einreichung. Dabei wird zunächst immer eine sogenannte Submission im eCTD-Format aufgebaut, unabhängig davon welches Einreichungsformat die Länder unterstützen. Der Begriff „Submission“ ist in diesem Zusammenhang nicht gleichzusetzen mit der Submission als Ebene in IRIS oder mit der Einreichung selbst. Der Begriff bezieht sich hier explizit auf die Kompilierung des Dossiers nach einem bestimmten Standard. Für den Aufbau im eCTD-Format steht den Publishern bei Abbott die Software *ISI eCTD Xpress* zur Verfügung. Alle Dokumente, die in das eCTD integriert werden sollen, findet der Publisher im Content Plan. Die Dokumente selbst extrahiert der Publisher anhand der SOLID Nummern aus SOLID heraus. Die Dokumente des Moduls 2 bis 5 sind dabei für alle Länder identisch. Alle Modul 1 Dokumente, die aufgrund länderspezifischer Anforderungen divergieren, werden in das Modul 1 des eCTD implementiert. Die eCTD-Submission erhält nun offiziell durch die automatische Vergabe innerhalb des eCTD XPress die Sequenznummer, welche schon durch den Eintrag in eine *Submission Planning List* ersichtlich wurde, da es eine fortlaufende Nummer ist. Sollten MRP-Länder das eCTD nicht unterstützen, muss der Publisher die Submission für das entsprechende Land im NeeS- oder Papier-Format aufbauen. Für die Erstellung des NeeS kann die eCTD-Submission aus ISI eCTD Xpress verwendet und angepasst werden. Für das papierbasierte CTD verwendet der Publisher die Software *ISI Publisher*. Diese Software besitzt eine Importfunktion, so dass die eCTD-Submission importiert und modifiziert werden kann. Hier werden formatspezifische Navigationselemente eingefügt und die Aufteilung der Ordner bestimmt. Nachdem alle Submissions kompiliert sind, wird das gesamte Paket an den zuständigen Experten zur Überprüfung gesendet. Stellt dieser Mängel fest, muss die Submission revidiert werden. Nach finaler Überprüfung bereitet der Publisher die Dossiers für den Versand an die zuständigen Behörden vor. Alle elektronischen Submissions brennt er auf CD oder DVD, während eine papierbasierte Submission konventionell ausgedruckt wird. Die fertigen Dossiers werden je nach Bedarf entweder durch den Publisher oder durch den jeweiligen Spezialisten an die zuständigen Affiliates oder Behörden versandt. Das

Versanddatum (*Sent Date*) ist für die Erfassung in IRIS relevant. Die Affiliates haben bei papierbasierten Einreichungen die Option dem Dossier länderspezifische Dokumente anzuhängen. Da das MRP letztlich in nationalen Zulassungen aufgeht, muss jeder Affiliate anstehende Gebühren für die Einreichung in seinem Land bezahlen. Das Dossier wird dann vom Affiliate bei den Behörden eingereicht und die Affiliates kommunizieren das Datum der Einreichung (*Submission Date*) an den Spezialisten und selten auch gleich an die IRIS Gruppe.

Alle Submission Datensätze in IRIS befinden sich noch seit der Planungsphase im Status „Work in Progress“. Die Publisher oder die IRIS Gruppe überprüfen und aktualisieren noch einmal gezielt die Metadaten in den einzelnen Datensätzen. Weiterhin können optional länderspezifische Dokumente verlinkt oder referenziert werden. Bei Versand der Dossiers an die Affiliates wird für alle Datensätze das Versanddatum eingegeben. Der identische Dokumentationsvorgang findet bei Einreichung der Dossiers durch die Affiliates statt. Das Datum der Einreichung bei der Behörde des RMS wird als Einreichungsdatum für alle Datensätze verwendet. Wann die Eintragungen der Datumsangaben erfolgt, ist dabei stark davon abhängig, wie schnell die Informationen von den Affiliates und dem Spezialisten kommuniziert und weitergeleitet werden. Der Nutzer führt den Workflow weiter aus und setzt die Datensätze in den Status „Submitted to Authorities“.

Ab dem Zeitpunkt der Einreichung beginnt das eigentliche MRP-Verfahren. Je nachdem, welchen Umfang und welchen Typ die einzureichende Änderung besitzt, durchläuft das Dossier nun die bereits beschriebenen Evaluierungsprozesse beim RMS und die anschließende Anerkennungsphase. Sollte im Laufe des MRP mindestens eine der beteiligten Behörden Mängel äußern, weitere Dokumente fordern oder nicht zustimmen, muss man in die Korrespondenzphase eintreten. In allen anderen Fällen wartet Regulatory Affairs auf die Genehmigung (*Approval*). Sollten Korrespondenzen erforderlich werden, werden die Datensätze in IRIS vom Status „Submitted to Authorities“ in den Status „Pending Response“ versetzt.

4.1.3 Korrespondenz und Forderungen der Behörden

In der Korrespondenzphase werden Forderungen und Fragen der Behörde beantwortet. Der Verlauf dieser Korrespondenz muss in IRIS erfasst werden.

Alle Forderungen, Mängelschreiben und Fragen seitens der Behörden werden in diesem Abschnitt als *Agency Communication* bezeichnet. Eine Agency Communication kann sich auf verschiedene Weise auswirken. Entweder bezieht sie sich auf alle Länder innerhalb des MRP, insofern die Agency Communication von der Referenzbehörde ausgeht, oder sie bezieht sich auf ein bestimmtes CMS, falls die Agency Communication von dessen Behörde versandt wurde.

Der regulatorische Geschäftsprozess ist bei Korrespondenzen immer identisch, unabhängig davon, ob sich die Agency Communication auf das gesamte MRP auswirkt oder nicht. Der lokale Affiliate erhält immer von der Behörde die Agency Communication. Falls nötig, übersetzt er den Inhalt des Schreibens und kommuniziert den Erhalt mit dem Experten. Selten wird auch sofort die IRIS Gruppe informiert. Für die Dokumentation sind v.a. das Eingangsdatum des Schreibens (*Incoming Correspondence Date*) und dessen Inhalt (*Description of Procedure*) wichtig. Zudem sollte aus dem Schreiben immer eine Frist für die Antwort hervorgehen. Daraus resultiert ein neues ESD und EAD. Der Spezialist initiiert wiederum die Dokumentation der Antwort über die IRIS Gruppe oder führt diese selbständig aus. Weiterhin gibt er den Auftrag an das Records Management die Agency Communication in SOLID zu archivieren. Das Schreiben erhält dadurch abermals eine eindeutige SOLID Nummer. Der Experte muss nun die Antwort vorbereiten und zusammenstellen. Müssen der Antwort neue Dokumente beigelegt werden, so stellt der Spezialist erneut eine Anfrage zur Erstellung der Schriftstücke bei den betroffenen Abteilungen von Abbott. Modul 1 Dokumente werden durch die Records Manager in SOLID abgelegt. Andere Dokumente werden von den zuständigen Koordinatoren aus den zuständigen Abteilungen in SOLID eingestellt. Sie stehen dann dem Experten zur Verfügung. Dieser sammelt alle nötigen Informationen, extrahiert benötigte Dokumente aus SOLID und erstellt die finale Fassung der Antwort. In vielen Fällen wird die Antwort von den Publishern nochmals validiert und in ihren Tools erfasst. Beim eCTD erfolgt dieser Schritt immer, da sonst dessen Lebenslauf unterbrochen wäre. Das Antwortpaket wird zu dem zuständigen Affiliate gesendet. Das Versanddatum muss wiederum dokumentiert werden. Falls die Antwort nicht auf einem eCTD basiert und es notwendig ist, fügt der Affiliate lokale Dokumente hinzu, erstellt Übersetzungen in die Amtssprache der Institution und reicht das Paket bei der Behörde ein. Das Einreichungsdatum muss in IRIS erfasst werden und wird von dem Affiliate kommuniziert.

Eine Korrespondenz mit den Behörden innerhalb eines Verfahrens muss als Kind-Datensatz der eigentlichen Submission erfasst werden. Betrifft die Agency Communication das gesamte MRP, so wird diese nicht, wie man es erwarten könnte, als Datensatz im Familienbaum jeder betroffenen Country Registration erfasst, sondern nur im Familienbaum der Country Registration, die den RMS repräsentiert. Die Korrespondenz wird also nur in der Datenstruktur des Referenzlandes erfasst. Bezieht sich die Agency Communication auf einen CMS, so wird ein neuer Kind-Datensatz unter der originalen und für dieses Land bestimmten Submission erfasst.

Die Generierung dieses neuen Datensatzes wird nicht über die Submission Planning vorgenommen, da hier lediglich ein einzelner Datensatz erstellt werden muss. Dieser wird manuell, ausgehend von der übergeordneten Submission, generiert. Dabei werden sämtliche Basisinformationen aus der eigentlichen Submission herunter kopiert. Der neue Korrespondenzdatensatz befindet sich nun im Status „Initiated“. Der Datenerfasser entscheidet an dieser Stelle, ob er eine Tracking Number benötigt. Wird diese benötigt, so fügt er manuell die identische Tracking Number aus der übergeordneten Submission ein. Ist dieser Schritt vollzogen, werden sämtliche Informationen der Agency Communication in den Datensatz eingefügt und wenn vorhanden, Dokumente mit SOLID verlinkt oder unkompliziert referenziert. Der Korrespondenzdatensatz wird nun im Workflow über die Stati „Planning Phase“ und „Pending Publishing“ in den Status „Work in Progress“ überführt; jener Status, in dem auch die Submissions nach Generierung durch eine Submission Planning gelangen würden. Die ersten beiden Stati werden lediglich durchlaufen. Hier erfolgen nur solche Eingaben, die noch nicht getätigt wurden, aber von IRIS erzwungen werden. Im besten Fall sollten bereits alle Daten eingegeben sein. Nachdem die Antwort an die Affiliates gesendet wurde und das Versanddatum bekannt geworden ist, fügt der IRIS Anwender dieses in die entsprechenden Datensätze ein. Der identische Prozess läuft nach Einreichung der Antwort mit dem Einreichungsdatum ab. Der Dokumentierende ist hierbei wieder stark davon abhängig, wie schnell diese Daten weitergeleitet werden. Der Korrespondenzdatensatz wird nun in den Status „Submitted to Authorities“ geführt.

Es besteht die Möglichkeit, dass weitere Agency Communications eintreffen. Ist dies der Fall, wiederholt sich der gesamte Prozess der Korrespondenzphase. Bezieht sich eine Agency Communication auf ein früheres Antwortschreiben, so wird diese Korrespondenz als Kind des dem Antwortschreiben zugehörigen Datensatzes angelegt. Die Datensätze aller Korrespondenzen, auf deren Antwortschreiben eine erneute Agency Communication eintrifft,

werden in den Status „Pending Response“ gesetzt. In allen anderen Fällen warten die Beteiligten auf die Genehmigung von den Behörden.

4.1.4 Genehmigung und Implementierung

In der Genehmigungsphase erhält der Zulassungsinhaber die Genehmigung des Antrages. Alle involvierten Staaten implementieren die Änderung. Die Genehmigung wird intern kommuniziert. In IRIS muss die Genehmigung erfasst werden und der entsprechende Abschlussbericht des Verfahrens generiert werden.

Sollte im Laufe des MRP kein Rückzug des Antrages durch den Zulassungsinhaber oder eine Versagung seitens der Behörden erfolgen, so erhält der im RMS ansässige Affiliate nach Beendigung des Verfahrens die Genehmigung für die beantragte Änderung für alle nationalen Zulassungen, die im MRP konsolidiert sind. Der Affiliate kommuniziert das Genehmigungsdatum (*Approval Date*) an den Experten bzw. ebenso an die IRIS Gruppe. Spätestens nach dreißig Tagen müssen die Länder die Änderung national umgesetzt haben. Das Datum der nationalen Umsetzung (*National Implementation Date*) wird ebenso kommuniziert und besitzt Relevanz für die Erfassung in IRIS. Nachdem der Experte von der Genehmigung und der nationalen Umsetzung erfahren hat, beginnt er die Genehmigung in IRIS zu erfassen oder beauftragt dafür die IRIS Gruppe. Sollten mit der Genehmigung obligate Dokumente einhergehen, veranlasst der Spezialist die Archivierung dieser Schriftstücke in SOLID. Dafür beauftragt er das Records Management. Der Experte sammelt und bündelt zudem nochmals die Information, welche für eine mögliche Aktualisierung der Country Registrations benötigt werden, bevor er letztendlich die sogenannte *Status Information*, ein vorgefertigter, standardisierter Bericht, der den Abschluss des Verfahrens bekräftigt, an eine vordefinierte Verteilerliste per E-Mail versendet.

Nach Erhalt des Genehmigungsdatums wird dieses zunächst in allen Datensätzen, die auf einer Korrespondenz beruhen und in der untersten Ebene des Familienbaumes angesiedelt sind, eingetragen. Diese Datensätze werden dann vom Status „Submitted to Authorities“ in den Endstatus „Closed-Approved“ versetzt. Der höherrangige Datensatz im Status „Pending Response“ wird dabei automatisch in den Status „Submitted to Authorities“ zurückgesetzt. Diese Ausführung wird nun solange zyklisch und in der Ebene aufsteigend ausgeführt, bis dem Anwender nur noch die eigentlichen Submissions für die jeweiligen Länder im Status

„Submitted to Authorities“ vorliegen, in denen das Genehmigungsdatum dann ebenfalls eingetragen wird. Wenn das nationale Implementierungsdatum bekannt geworden ist, wird dieses in das entsprechende Feld der Submission übernommen. Der Anwender entscheidet an dieser Stelle, ob er die Genehmigungsdokumente mit SOLID verlinken oder nur referenzieren möchte. Folgend wird der Workflow der Submission weiter ausgeführt und der entsprechende Datensatz gelangt in den Status „Closed-Approved“. Somit ist der Vorgang in IRIS abgeschlossen und die Einreichung entsprechend abgebildet. Der Anwender aktualisiert schließlich noch die Country Registration, wenn dies im Zuge der Einreichung notwendig wird. Eine Bearbeitung der Country Registration ist dann unabdingbar, wenn beispielsweise CMC Dokumente durch die Einreichung geändert wurden und somit auch an der entsprechenden Stelle in der Country Registration ersetzt oder ergänzt werden müssen oder beispielsweise eine neue Master SmPC genehmigt wurde und somit Gültigkeit für die Marktzulassung erhält. Falls der IRIS Gruppe die zu aktualisierenden Informationen nicht vorliegen oder diese aus der Submission selbst nicht hervorgehen, können diese Daten beim Experten angefordert werden. Für die Bearbeitung der Country Registration ist ein Update-Workflow des Datensatzes zu durchlaufen, der folgendermaßen abläuft:

„Closed-Approved“ → „Pending Record Info Update“ → “Closed-Approved”

Nur im mittleren Status kann der Datensatz bearbeitet werden, da “Closed-Approved” den Endstatus darstellt und alle Eingabefelder dadurch geschlossen sind. Der letzte Schritt besteht in der Generierung der Status Information. Der Nutzer wählt dazu die entsprechende Submission aus und erstellt für diese den standardisierten Bericht. Die Generierung unterliegt einem automatisierten Prozess des IRIS Systems. Die Status Information enthält einerseits die wichtigsten Daten der Submission (Variation), andererseits enthält sie alle aktuellen Daten der dazugehörigen Country Registration (Marktzulassung). Anhand der Status Information werden nun alle Bereiche des Unternehmens, die von der Änderung betroffen sind, von dem Ausgang und dem Inhalt des Verfahrens in Kenntnis gesetzt.

4.2 Risikoanalyse kontemporärer Datenerfassung

Ausgehend von der Bedeutung der Effizienz und Effektivität in der Arzneimittelzulassung werden die Risikokriterien für den Vergleich mit der Datenerfassung in IRIS geklärt.

Weiterhin legt dieser Abschnitt die bestehenden Schwachstellen der gegenwärtigen Dokumentationsprozesse dar.

4.2.1 Stellenwert der Effektivität und Effizienz in der Arzneimittelzulassung

Nach Fischer [11] definiert sich Effektivität durch den Vergleich vom „erreichten Nutzen der erbrachten Leistungen (Ergebnis, Outcome) mit dem angestrebten Nutzen (Ziel)“. Die Effektivität gibt somit den Grad der Realisierung eines vordefinierten Ergebnisses an. Dieser Grad repräsentiert die Wirksamkeit eines Prozesses. Adaptiert auf die Arzneimittelzulassung ist ein Prozess demnach effektiv, wenn ein Antrag in vollem Umfang genehmigt wird und der Vorgang sowie die Marktzulassung jederzeit durch die Dokumentation reproduziert und authentifiziert werden kann. Ferner gewährleisten effektive Prozesse in einer Regulatory Affairs Abteilung die kontinuierliche Konformität mit den nationalen und internationalen Arzneimittelgesetzen und Vorschriften. Ein nicht genehmigter Zulassungsantrag oder Mängel in der Dokumentation können für ein Pharmaunternehmen weitreichende Konsequenzen und Sanktionen nach sich ziehen.

Im Gegensatz zur Effektivität wird die Effizienz durch „die Kosten der eingesetzten Mittel in Relation zur (gewichteten) Menge der erbrachten Leistungen mit definierter (Prozess-) Qualität“ bestimmt [11]. Demnach definiert die Effizienz das Verhältnis von eingesetzten Ressourcen zum tatsächlichen Ergebnis. Dieses Verhältnis spiegelt die Wirtschaftlichkeit eines Prozesses wieder. Die Devise lautet mit möglichst wenig Mitteln ein vorgegebenes Ergebnis zu erreichen oder mit vorgegebenen Mitteln ein möglichst hohes quantitatives oder qualitatives Ziel zu erreichen. Für die Arzneimittelzulassung bedeutet dies, mit weitestgehend sparsamen und vorhandenen Ressourcen ein vollständiges Dossier zu erstellen und zu pflegen, Zulassungsverfahren zu vereinfachen und zu beschleunigen und eine angemessene Dokumentation zu gewährleisten. Der Terminus Ressource bildet hierbei den Sammelbegriff für Personal, technische Ausstattung, räumliche sowie zeitliche Gegebenheiten.

Die bürokratischen und verwaltungsrechtlichen Vorgänge in der Arzneimittelzulassung vereinnahmen in den letzten Jahren immer mehr Ressourcen. Sollte ein Zulassungsantrag nicht genehmigt werden, entstehen dem Unternehmen dadurch hohe Kosten. Zudem könnte die Gültigkeit der gesamten Marktzulassung eines Produktes widerrufen werden. Der wirtschaftliche Schaden wäre für das Pharmaunternehmen bei umsatzstarken Medikamenten

kaum tragbar. Im Rahmen der Qualitätssicherung sollte demnach eine stetige Optimierung der Prozesse nach Effektivität und Effizienz erfolgen, wobei Optimierungsbemühungen beider Aspekte in der Realität sehr diffizil sind, da sich Effizienz und Effektivität antagonistisch verhalten. Ein Ausbau und die Vermehrung der Ressourcen kann zwar die Effektivität eines Prozesses erhöhen, geht aber meist mit erhöhten Kosten einher und wird somit zunehmend unökonomischer (ineffizient). Eine Verminderung oder Einsparung von Ressourcen steigert die Prozesseffizienz, geht jedoch aufgrund der wachsenden Überbeanspruchung der Ressourcen mit häufig minderwertigeren Ergebnissen einher (ineffektiv). Ein nichtgenehmigter Antrag oder gesetzliche Sanktionen sind für das Pharmaunternehmen meist kostenintensiver als eine Aufstockung der Ressourcen, welche zu gesetzlicher Konformität verhelfen. Dieser Aspekt ist ausschlaggebend dafür, dass die Effektivität in der Arzneimittelzulassung einen höheren Stellenwert besitzt als die Effizienz.

4.2.2 Ziel und Zweck einer regulatorischen Datenbank

Die angemessene Dokumentation von Zulassungsverfahren und produktspezifischen Daten versteht sich als Teil effizienter und effektiver Zulassungsprozesse. Die regulatorische Bedeutung der Effektivität und Effizienz überträgt sich somit auch auf die Informationsverwaltung in IRIS. Eine regulatorische Datenbank dient prinzipiell dem Nachweis erfolgter regulatorischer Aktivitäten durch das Unternehmen. Ihre Daten fundieren und bekräftigen die Übereinstimmung mit allen Gesetzen und Bestimmungen. Aus diesem Grund sollte sich die Datenbank stets in einem konsistenten Zustand befinden und Informationen in einer angemessenen Qualität dokumentieren. Eine qualitativ hochwertige Information zeichnet sich dadurch aus, dass sie in der Datenbank eindeutig, vollständig, korrekt, widerspruchsfrei und relevant erfasst, verwaltet und gepflegt wird. Nur, wenn die Nutzer und Rezipienten der Informationen diese auch wiederverwerten können, trägt die Dokumentation zu einem angestrebten Grad an Effektivität und Effizienz aller regulatorischen Prozesse bei.

4.2.3 Risikomerkmale für die Dokumentation

Diese Arbeit kann keine Aussagen darüber treffen, ob die Prozesse der Datenerfassung in IRIS effektiv und effizient sind. Es können jedoch Risikokriterien erörtert werden, welche

eine konsistente Datenhaltung und die damit angestrebte Informationsqualität in der regulatorischen Datenbank gefährden könnten. Eine Information muss über Kommunikationswege innerhalb der Regulatory Affairs Abteilung in die regulatorische Datenbank gelangen, um dort verwaltet zu werden. Die Informationsqualität kann demnach innerhalb dieser Datenerfassungsprozesse oder in der Datenbank selbst beeinträchtigt werden. Die einflussreichsten Risikofaktoren sind nicht standardisierte Prozesse, mangelnde Kompetenz der Mitarbeiter und Schwächen im System der Datenbank.

4.2.3.1 Improvisation und Kommunikationsbarrieren

Zeiteffiziente und fehlerfreie Prozesse können durch Standardisierungen genormt und gewährleistet werden. Mitarbeiter neigen oft dazu, Kommunikation zu vermeiden und stattdessen individuelle Abläufe zu entwickeln. Mangelnde Standards fördern somit die Etablierung improvisierter oder provisorischer Prozesse. Solche Prozessabläufe der Mitarbeiter führen häufig zu einer hohen Komplexität und Intransparenz der eigentlichen Prozesse, die in der Arzneimittelzulassung die Fehleranfälligkeit der Datenerfassung erhöhen und oft Verzögerungen mit sich bringen. Ohne Standards kann nicht überprüft werden, ob Informationen korrekt weitergeleitet und dokumentiert werden. Um Risiken in den Dokumentationsprozessen zu vermeiden, sollten Standards sowohl für die Informationsweiterleitung, Kommunikation und Datenerfassung in der regulatorischen Datenbank als auch für zeitliche Fristen vorhanden sein. Mangelnde Arbeitsanweisungen lassen zu viel Spielraum für das Erreichen des Prozessergebnisses. Auch die schlechte Regelung von Zuständigkeiten kann dazu führen, dass Mitarbeiter parallel und redundant arbeiten oder sich nicht verantwortlich fühlen. Das Resultat ist ein möglicher Abbruch des Informationsflusses oder die redundante Datenhaltung von Informationen.

Die Informationsqualität wird oft durch schlechte Kommunikation beeinflusst und beeinträchtigt. Je länger Kommunikationswege sind, desto mehr droht der Informationsgehalt verfälscht und der Umfang einer Information minimiert zu werden. Moderne Kommunikation findet fast ausschließlich über elektronische Medien, wie E-Mail und digitale Netzwerke, statt. Die schnelle und direkte Klärung von Missverständnissen wird somit verzögert. Prozessabläufe verlängern sich durch häufiges Anfordern ein und derselben Information. Relevanzbewusstsein für ausführliche Kommunikation zeigt Prozessorientierung. Fehlt dieses Bewusstsein, werden Informationen für den Empfänger schlecht aufbereitet, so dass Informationen aus einem Medium schlecht extrahiert werden können. Dies geht oft mit einer

Manipulation der eigentlichen Information einher. Unterschiedliche Interpretationen der Fachterminologie verstärken die Gefahr einer Informationsmanipulation. Bei global agierenden Pharmaunternehmen kommen kulturelle und sprachliche Unterschiede hinzu.

4.2.3.2 Limitation des Fachwissens

Ein essentieller Baustein für die ordnungsgemäße Dokumentation ist ein qualitatives Niveau an Fachkompetenz. Informationsflüsse und die Verwaltung der Informationen können nur aufrecht erhalten und korrekt durchgeführt werden, wenn jeder Mitarbeiter die Ziele, Werkzeuge und Hintergründe seiner Arbeit kennt und verinnerlicht hat. Falls der Dokumentar nicht mit der regulatorischen Datenbank umgehen kann, nützen auch umfangreiche Standardisierungen nichts. Eine Information wird mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch oder gar nicht gespeichert. Oft entstehen auch Verständigungsprobleme zwischen Arbeitsgruppen, wenn diese nicht genau wissen, wie sie sich in bestehende Prozesse einordnen und welchen In- und Output sie leisten müssen. Jeder Mitarbeiter muss in der Lage sein, ankommende Informationen korrekt interpretieren zu können und diese nicht zu manipulieren. Mangelnde Kompetenzen der Mitarbeiter werden durch unzulängliche Trainings und fehlende, praktische Erfahrungen begünstigt. Fachterminologien müssen dem Mitarbeiter geläufig sein.

4.2.3.3 Insuffiziente Datenhaltung

Neben korrekten Informationsflüssen trägt auch eine konsistente Datenhaltung zur qualitativ angemessenen Dokumentation bei. Dies bedeutet, dass Informationen adäquat in der regulatorischen Datenbank erfasst und verwaltet werden müssen. Zudem muss das System selbst fehlerfrei, transparent und ergonomisch sein. Daten könnten sonst redundant gespeichert oder die Syntax des Systems verletzt werden. Inkonsistenzen wären die Folge. Das System und der Nutzer müssen gewährleisten, dass Datensätze wieder auffindbar sind. Besitzt das System nicht ausreichend Plausibilitätsprüfungen, kann die Eingabe falscher Daten nicht vermieden werden. Benutzerunfreundliche Eigenschaften des Systems fördern wiederum improvisierte und umständliche Prozesse der Mitarbeiter. Dies könnte der Fall sein, wenn Datensätze nicht schnell aufgefunden werden oder Lücken im System bestehen. Des Weiteren muss jedem Anwender die Bedeutung der Eingabemasken und -felder klar sein. Es müssen klare Regeln vorhanden sein, um Fehleingaben zu minimieren und um eindeutig zu

definieren, welche Personen welche Daten eingeben und verwalten dürfen. Fehleingaben und falsche Datensätze könnten der Validität von Berichten schaden.

4.2.4 Schwachstellen der aktuellen IRIS Dokumentationprozesse

Vergleicht man nun die aufgestellten Risikofaktoren mit den gegenwärtigen Erfassungsprozessen für eine MRP-Variation und bezieht dabei die Kommentare von Mitarbeitern ein, wie sie im Anhang III aufgestellt sind, ergeben sich dadurch einige Schwachstellen, welche eine korrekte Dokumentation einer MRP-Variation beeinträchtigen könnten.

Risikoanalyse

1 Mail ohne Bearbeitung weitergeleitet

2 Nicht alle Dokumente werden erfasst

3 Dokumentenlinks nicht ersichtlich

4 Separate Referenzierung der Länder

5 "Description of Procedure" uneindeutig

6 ESD/EAD erzwungen, nicht vorhanden

7 "PR Info Update" auf Yes, kein Update CR

8 Stati zu früh

9 TL / PR nicht in Content Plan erfasst

10 Improvisierte Erfassung von Metadaten

11 Workflow wird umgangen

12 Zuständigkeit SI Generierung offen

13 Start/Zuständigkeit Erfassung unklar

14 Unbekannt, welche Info weiterzuleiten ist

15 Dokumente nicht mitgeteilt

16 TL / PR nicht mitgeteilt

17 GOP Timelines werden nicht eingehalten

18 Status überflüssig

19 Feldzuweisung ist unklar

n=19

Häufigkeit des Auftretens

Submission Planning Phase	Submission Phase	Correspondence Phase	Approval Phase	Gesamt
17	7	11	9	44

Häufigkeit des Auftretens nach Risikobereich

	Submission Planning Phase	Submission Phase	Correspondence Phase	Approval Phase	Gesamt
Kommunikation / Standardisierung	5	3	3	5	16
Mitarbeiterkompetenz	10	4	6	5	25
System	5	2	3	2	12
					53

Abb. 15 Risikoanalyse der Dokumentationsprozesse von MRP-Variations

Die Risikoanalyse²³ ergab, dass derzeit insgesamt 19 Risiken aus den Bereichen „Kommunikation und Standardisierung“, „Mitarbeiterkompetenz“ und „System“ den Dokumentationsprozess direkt beeinflussen können. Jedes Risiko kann dabei mehreren Risikobereichen zugeordnet werden. In jedem Teilprozess sind in etwa gleich viele Risiken vorhanden. Betrachtet man jedoch die Risikoverteilung innerhalb der einzelnen Bereiche, so ist zu erkennen, dass die meisten Schwachstellen im Prozess durch fehlendes Know-how der Mitarbeiter auftreten können. Eine korrekte Dokumentation ist also am häufigsten durch die

²³ vgl. Abb. 15

Mitarbeiter selbst gefährdet. Das Risiko einer Systemschwäche tritt nur halb so oft im Prozess auf. Insgesamt gibt es 44 Stellen im Prozess, die ein Risiko für die korrekte Datenerfassung darstellen können. Damit gehen insgesamt 53 Optimierungspotentiale einher. Die Lokalisation und Visualisierung der Risiken sind im Ist-Modell kenntlich gemacht und in Anhang V dieser Arbeit ersichtlich.

Es folgt eine Darlegung allgemeingültiger Risiken und deren Ursachen, welche im gegenwärtigen Erfassungsprozess durch den Vergleich exponiert wurden.

4.2.4.1 Prozessorientierung: Erstellung und Pflege der Datensätze

Betrachtet man den Standardisierungsgrad der Prozesse genauer und vergleicht diese mit den aufgestellten Kriterien, so lassen sich einige Schwachstellen erkennen. Zuständigkeiten sind häufig nicht geklärt. Es ist nicht geregelt, wer die Dateneingabe übernimmt. Die IRIS Gruppe kennt das System und sollte in der Lage sein, Informationen korrekt in IRIS zu implementieren. Dennoch können auch die Experten von CMC und Liaison, die für die Validität der Daten verantwortlich sind, jederzeit Eingaben tätigen. Dieser Aspekt zieht sich durch den gesamten Erfassungsprozess und beinhaltet auch die wechselnden und nicht geregelten Zuständigkeiten bei der Eingabe der Metadaten des Publishing. Durch diese intransparente Situation kann es zu einer redundanten Erfassung der Daten kommen. Die Angestellten könnten dann parallel, statt miteinander arbeiten oder könnten die Verantwortlichkeit der Datenerfassung von sich weisen.

Häufig fehlen auch Standards, welche Informationen zu welchem Zeitpunkt in IRIS eingepflegt werden müssen. Dies beginnt schon beim Erstellen der Submission Planning. Die Liaison-, CMC- und IRIS-GOP geben lediglich vor, dass eine Submission Planning für eine Variation angelegt werden muss. Letztlich kann der Experte jedoch selbst entscheiden, ob die Dokumentation in IRIS bereits während der Planung von Variation und Dossier initiiert werden soll oder erst nach vollständiger Ausarbeitung der Einreichungsstrategie. Auch werden dabei Verantwortlichkeiten nicht genau definiert. In der IRIS-GOP ist sogar ausschließlich die Rede von der gesamten Regulatory Affairs Abteilung. Diese Formalisierungen setzen sich bei der Eingabe erfassungsrelevanter Informationen fort. Die GOPs geben also keine Auskunft darüber, welche Informationen in den Datensätzen der Submission Planning und der Submissions (Variation und Korrespondenzen) zu welchem Zeitpunkt erfassungsrelevant sind. Oft werden nur Verallgemeinerungen, wie „general information“, „submission relevant meta-data“, „relevant correspondence“ oder auch

„appropriate fields“ verwendet. Eine mustergültige Anwendung der systeminternen Workflows ist den Mitarbeitern nicht ersichtlich. Auch Verantwortlichkeiten für die Generierung der Status Information folgt nur internen Absprachen.

All diese „unscharfen“ Arbeitsanweisungen fördern individuelle und improvisierte Arbeitsweisen der Mitarbeiter. Informationen können als unwichtig eingestuft und Workflows falsch angewandt werden. Daraus können zeitliche Verzögerungen, Missverständnisse, Fehleingaben und inkorrekte Stati der Datensätze resultieren. Zudem fördert die pragmatische Beschreibung in den GOPs nicht das Prozessverständnis aller beteiligten Angestellten.

4.2.4.2 Kommunikationswege: Vom Affiliate bis zur IRIS Gruppe

Wie sehr unzulängliches Know-how und fehlende Weitsicht der Mitarbeiter eine strukturierte Dokumentation beeinträchtigen kann, ist an den Kommunikationswegen von den Affiliates bis hin zur IRIS Gruppe ersichtlich, wenn es darum geht, Übermittlungsdaten, Einreichungsdaten, Korrespondenzen, Genehmigungsdaten und diverse Dokumente zu erfassen. Affiliates sind stark in ihre lokalen Strukturen eingebunden. Mit den globalen Strukturen der funktionalen Bereiche sind sie wenig vertraut. Die Dokumentationsrelevanz eines multinationalen Vorganges, wie dem einer MRP-Variation, fällt aus dem Fokus der Affiliates. Sie kennen weder das IRIS System, noch besitzen sie das Bewusstsein, welche Informationen für die Erfassung in IRIS benötigt werden. Dabei unterliegt die Weiterleitung der genannten Informationen sogar zeitlichen Bestimmungen innerhalb der Communication-GOP, welche jedoch oft nicht eingehalten werden. Die Bedeutung der Dokumentationsprozesse und die Einhaltung global geregelter Arbeitsvorschriften werden von den Affiliates oft nicht eingehalten. Gerade bei Agency Communications werden oft nicht alle benötigten Informationen weitergeleitet. Die Kommunikation der Affiliates führt deshalb oft zu zeitlichen Verzögerungen. Experten von CMC oder Liaison müssen nicht selten Mehrfachanfragen bezüglich dieser Informationen stellen.

Die GOPs fordern die Weiterleitung der Informationen an den zuständigen Experten von CMC oder Liaison, welcher dann als Schnittstelle zu IRIS fungieren soll. Die Experten sind zwar mit den globalen Strukturen und Arbeitsweisen vertraut, jedoch geben sie der Datenerfassung oft nicht die benötigte Priorität. Etwa die Hälfte aller Spezialisten gibt Dokumentationsaufgaben an die IRIS Gruppe ab, so dass sie selbst nicht ausreichend mit dem System arbeiten und damit vertraut sind. Die erhaltenen Informationen von den Affiliates werden oft nicht aufbereitet, sondern unverändert an die IRIS Gruppe weitergeleitet. Oft

scheitert eine anschließende Eingabe der Daten daran, dass von IRIS erzwungene Daten nicht vorhanden sind oder Informationen nicht systemkonform geliefert werden.

Innerhalb der IRIS Gruppe besteht das Hindernis, dass der zuständige Benutzer des Systems nicht die regulatorischen Hintergründe der Informationen kennt. Dadurch kann er etwaige Daten nicht aus schlecht übermittelten Informationsmedien extrahieren. Er ist gezwungen, eine erneute Kommunikation mit dem Experten über Systemkonflikte und unklare Informationen zu führen. Oft wird diese Form der Kommunikation jedoch von dem zuständigen IRIS Erfasser gemieden und es werden anstelle der korrekten Informationen entweder Platzhalter, wie z.B. „N/A“ für not applicable (nicht zutreffend / nicht bekannt), unvollständige Daten oder gar falsche Informationen eingetragen.

Ein generelles Risiko der Kommunikationswege von den Affiliates über die Experten zu der IRIS Gruppe stellt die dezentrale Struktur der gesamten Regulatory Affairs Abteilung dar. Durch diese Organisation ist es unmöglich, direkten Kontakt zu allen Affiliates und Experten herzustellen. Informationen werden nur über E-Mails ausgetauscht. Diese asynchrone Kommunikation erlaubt es nicht, Verständnisprobleme innerhalb kürzester Zeit zu beheben.

4.2.4.3 Systemkontroversen: Ergonomie und Statusplausibilität

Auch IRIS trägt dazu bei, dass nicht immer alle Daten ohne Konflikte korrekt eingegeben werden können. Ergonomische Defizite verlängern die Erfassungsprozesse und können die Fehleranfälligkeit des Systems fördern. Es können aber auch Inkonsistenzen im Workflow aufgespürt werden.

Bei der Referenzierung von Country Registrations zur Submission Planning muss jeder relevante Datensatz separat über eine Checkbox ausgewählt und bestätigt werden. Dies ist bei einer umfangreichen MRP-Variation nicht nur zeitaufwändig, sondern der Dokumentar könnte bei diesem Umfang auch versehentlich eine falsche Checkbox auswählen oder wichtige Checkboxes übersehen. Eine korrekte Referenzierung ist somit nicht immer gewährleistet. Des Weiteren besitzt das System zu wenig Plausibilitätsprüfungen und zu viele Freitextfelder. Beispielsweise sind die Eingabefelder der Short Description und der *Description of Procedure* reine Freitextfelder, wodurch sie bei der Eingabe sehr fehleranfällig sind. Zumindest die Short Description besitzt immerhin eine festgesetzte Syntax, während die Description of Procedure vom Datenerfasser frei wählbar ist.

Einige Workflows und die damit einhergehenden Stati der Datensätze besitzen Konfliktpotential. Affiliates und Experten können oft keine geschätzten Datumsangaben

(ESD und EAD) liefern, da solche Daten oft sehr spekulativen Ursprungs sind und auf Erfahrungen mit den Affiliates und Behörden beruhen. Im Laufe des Workflows einer Submission Planning werden diese Angaben jedoch von IRIS erzwungen, da die Daten hohe Relevanz für die Logistik besitzen. Sind dem Erfasser diese Daten allerdings nicht bekannt, so stagniert der Workflow oder es werden umständliche Workarounds bevorzugt. Oft werden auch einfach Platzhalter für erzwungene Angaben eingetragen, die jedoch für die eigentliche Dokumentation keine Bedeutung besitzen.

Letztlich ist auch das Dokumentenhandling von IRIS optimierungsbedürftig. Laut den Aussagen der Mitarbeiter kann IRIS nicht alle regulatorischen Dokumente abbilden, welche im Laufe einer Variation dokumentiert werden müssten. Weiterhin besitzt IRIS zwar die Funktionalität ein Dokument direkt mit SOLID verlinken zu können, allerdings sind diese Links erst ersichtlich, wenn eine entsprechende Auswahlliste aufgeklappt wird. Ferner ist unklar welche Dokumente im Eingabefeld „Other Documents“ erfasst werden sollen.

4.2.4.4 Fallbeispiel: Erfassung von Metadaten des Publishing

Bei der Erfassung von Metadaten aus dem Publishing erkennt man exemplarisch und ausnahmslos, wie eine derartige Schwachstelle im Prozess durch die Interaktion fehlender Standardisierung, mangelnder Kommunikation, geringem Prozessverständnis der Mitarbeiter und Systemschwächen entstehen kann. Hier arbeiten die beteiligten Gruppen oft aneinander vorbei und teilweise auch gegeneinander.

Der Publisher soll die Metadaten in die entsprechende Submission Planning eingeben. Hierzu muss er allerdings wissen, wann dies erfolgen kann bzw. zu welchem Zeitpunkt sich der Datensatz im entsprechenden Status befindet. Der exakte Status „Pending Publishing“ ist jedoch zu früh im Workflow einer Submission Planning angesiedelt, da zu diesem Zeitpunkt oft die Kompilierung der Dossiers noch nicht begonnen hat oder die Metadaten noch nicht verfügbar sind. Die IRIS Gruppe hingegen will die Submission Planning schleunigst abschließen und möchte Zeitverzögerungen umgehen. Da sie aber oft nicht wissen, ob ein Dossier zusammengestellt wurde und Metadaten vorhanden sind, überspringen sie den Status einfach. Dies ist möglich, da die analogen Eingabefelder der Metadaten in IRIS nicht erzwungen werden. Die Problematik besteht nun darin, dass die Publisher die entsprechenden Datensätze für die Eingabe nicht kennen und die Metadaten auch nicht weiter kommuniziert werden. Aufgrund fehlender Arbeitsanweisungen und Zuständigkeiten für die Eingabe der Metadaten und den „Schlupflöchern“ im System wird die Erfassung der Metadaten

umgangen. Es erfolgt ebenso keine Kommunikation zwischen den Arbeitsgruppen. Die Folge ist, dass die Datensätze in späteren Workarounds umständlich ermittelt und die Metadaten nacherfasst werden müssen.

4.3 Optimierungspotentiale und Perspektiven

Dieser Abschnitt soll Möglichkeiten und Vorschläge präsentieren, wie die Schwachstellen und Risiken vermieden oder beseitigt werden können.

4.3.1 Leitlinien und Prinzipien für organisiertes Arbeiten

Auch wenn Risiken größtenteils durch die Mitarbeiter erzeugt werden, bietet eine steigende Standardisierungsrate den wohl größten Einfluss für eine Optimierung der Prozesse. Oft werden durch Standardisierungen auch analoge Kompetenzschwächen bei den Mitarbeitern behoben. Demnach sollten vorrangig die bestehenden GOPs überprüft und spezifiziert werden. In den GOPs müssen Zuständigkeiten, Aufgaben und Fristen für jede funktionale Stelle detailliert, verständlich und nachvollziehbar beschrieben sein. Das Problem der GOPs besteht zum einen darin, dass sie global angewendet werden und deshalb nicht weiter spezifiziert werden können und zum anderen die Zulassungsprozesse in der Realität keineswegs einem festen Schema folgen. Jeder Zulassungsprozess bringt Ausnahmen mit sich, auf die das Pharmaunternehmen entsprechend reagieren muss. Es sollte deshalb neben der Erstellung von GOPs auch die Ausarbeitung von *Standard Operating Procedures* (im Folgenden SOP) in Betracht gezogen werden. Diese sind zwar nur lokal anwendbar, sind jedoch äußerst partikulär und profund. Verlässt man den Fokus der Qualitätssicherungsmaßnahmen von GOPs und SOPs, können auch globale Arbeitsanweisungen (z.B. für die Dateneingabe in IRIS) erstellt werden, die jedoch nicht so formal sind wie GOPs. Durch die dezentrale Arbeitsweise der Regulatory Affairs Abteilung wäre die Gründung einer zentralisierten Qualitätssicherungseinheit von Vorteil. Diese könnte u.a. mit der Erstellung der SOPs und Arbeitsanweisungen für alle relevanten Standorte des Unternehmens anvertraut werden. Sie könnte weiterhin auch ein strukturiertes Ausnahmen- und Konfliktmanagement entwickeln und somit Prozesse stetig verbessern. Die IRIS-GOP muss praxisnah gestaltet werden. Bei einer prozessorientierten Datenbank ist es nachlässig und zu trivial, nur erfassungsrelevante Informationen und ihre Quellen im Zulassungsprozess

anzugeben. Der IRIS Anwender kann somit zwar den dokumentarischen Nutzen einer Information erfassen, jedoch muss ihm auch der Weg der Dokumentation ersichtlich sein. Als alternatives Konzept könnte auch die Ausarbeitung eines Handbuchs über die Dokumentation in IRIS in Erwägung gezogen werden. Zuständigkeiten müssen klarer festgelegt werden. Es sollte zukünftig vermieden werden, für einen Aufgabenbereich mehrere Verantwortliche festzulegen. Auch sollte das Delegieren von Tätigkeiten stärker reguliert werden, so dass keine redundanten Prozesse ausgeführt werden oder Missverständnisse unter den Mitarbeitern entstehen. Dies gilt v.a. für die Informationsweiterleitung von den Affiliates zu den globalen Funktionsbereichen. Um Kommunikation zu vereinfachen und regulatorische Informationen für IRIS verwertbarer zu machen, könnten Formulare entwickelt und verwendet werden. In den Formularen wären Felder von den Experten auszufüllen, die dann in die entsprechenden Eingabefelder in IRIS übernommen werden könnten. Der Vorteil besteht darin, dass Experten sofort wissen, welche Informationen für den Dokumentationsprozess benötigt werden. Der zuständige Erfasser könnte die Information sofort dem entsprechenden Feld in IRIS zuweisen. Unnötige Workarounds, Rückfragen und Zeitverzögerungen werden dadurch minimiert. Gerade bei der Erfassung der Metadaten aus dem Publishing ist dieser Ansatz sehr Erfolg versprechend.

4.3.2 Schulung und Kollektivarbeit

Damit gerade unerfahrene Mitarbeiter die Praxis verstehen und nachvollziehen können und Kompetenzschwächen vermieden werden, muss der Umfang von Trainings und Schulungen erweitert werden. Darin müssen für das dokumentarische Personal die Grundlagen der Arzneimittelzulassung und für das regulatorische Personal die Funktionsweisen und die Struktur von IRIS vermittelt werden. Gerade für das regulatorische Personal sollten daher noch intensiver praxisnahe und rechnergestützte Trainings durchgeführt werden. Ein Mittel wäre auch die Durchführung von Live-Meetings, in denen Zulassungsexperten und IRIS Anwender Dokumentationsprozesse gemeinsam ausführen. Gerade zwischen den Bereichen müssen Informationen besser ausgetauscht werden, damit alle Beteiligten den gesamten Prozess nachvollziehen können. Ein wirkungsvolles Konzept wäre hierfür, dass sowohl Vertreter von den Affiliates, als auch der entsprechende produktverantwortliche Mitarbeiter aus der IRIS Gruppe dem Regulatory Subteam beitreten. So könnten Missverständnisse im Vorfeld einer Einreichung abgeklärt und der Dokumentationsprozess als Teil des Zulassungsprozesses genauer geplant werden. Der Dokumentar kann die Strategie der

Einreichung hinterfragen, die Zulassungsexperten würden Konflikte in der Informationsverarbeitung besser verstehen und den Affiliates würde ihre Rolle innerhalb eines harmonisierten Verfahrens bewusster werden.

4.3.3 Ambivalente Systemrevisionen

Für essentielle Systemänderungen gibt es kaum Optimierungsvorschläge, da solche Änderungen nur mit viel Aufwand und hohen Kosten durch die externe Softwareentwicklungsfirma umgesetzt werden können und somit nicht immer die Effizienz- und Effektivitätssteigerung in der Dokumentation amortisieren. Darunter fallen alle Aspekte, die den Third-Level-Support in Anspruch nehmen müssen. Dies betrifft grobe Änderungen in den Workflows, der Datenstruktur sowie der Programmsyntax und -logik von IRIS. Kleinere Änderungen im System, wie das Aktualisieren von Berichtvorlagen und Wertekatalogen der Auswahlfelder, Änderungen in den Datensätzen, welche den Nutzern aufgrund der Rechtevergabe untersagt sind, oder die Beseitigung von Inkonsistenzen werden durch die interne IT-Abteilung des Pharmaunternehmens, dem Second-Level-Support, bearbeitet. Solche Optimierungen und Ausbesserungen sind fallspezifisch und dienen somit nicht der nachhaltigen Verbesserung der Dokumentationsprozesse. Da selbst das Change Request Management sehr gut funktioniert, ist hier ebenso ein geringer Effekt durch Optimierungsbemühungen zu erwarten. Dem First-Level-Support, also Optimierungsbemühungen durch abteilungsinterne *Business Administratoren* (BA), ist es äußerst selten möglich, signifikante Systemänderungen durchzuführen, obwohl sie von allen Supportstufen am nächsten an Prozessen und am System sind. Man erkennt also, dass aus Sicht der Regulatory Affairs Abteilung in der Realität wenig und falls doch, nur langwierige Möglichkeiten bestehen das System zu ändern. Dennoch sollen an dieser Stelle einige Möglichkeiten der Systemoptimierung angebracht werden, auch wenn das Potential zur Realisierung relativ gering ist.

Besonders die Ergonomie des Systems könnte verbessert werden. Speziell für ein MRP könnte ein analoger Datentyp entwickelt werden, der sich zwischen den Ebenen des Core Products und der Country Registration ansiedelt. Dadurch müssten Informationen, die das gesamte MRP betreffen, nicht mehr für jede Country Registration einzeln erfasst werden. Eine redundante Datenhaltung wird dadurch stark reduziert. Zusätzlich müsste für eine schnellere Referenzierung der MRP-Länder in der Submission Planning ein „Select All“-Button integriert werden. Weiterhin müsste das Dokumentenhandling überarbeitet werden.

Sinnvoll wäre beispielsweise den Content Plan zu verlinken oder zu referenzieren oder gar das gesamte Dossier aus dem Publishingprozess in IRIS abzubilden. Bisher werden nur Originaldokumente aus den Dossiers referenziert. Die Verlinkungen zu SOLID müssen außerdem sofort im Dokumentenbereich eines Datensatzes ersichtlich werden. Der URL-Link selbst muss derzeit umständlich aus SOLID extrahiert werden. Hier wären Kopierhilfen von Vorteil. Am sinnvollsten für eine korrekte Dokumentation scheint jedoch die Implementierung von Warnzeichen, Checklisten und Plausibilitätsprüfungen in die IRIS Umgebung. Das System muss „lernen mitzudenken“. Fehler liegen in der Natur des Menschen. Deshalb muss gerade an elementaren Feldern, wie der Short Description, Fehlern unbedingt vorgebeugt werden. Plausibilitätsprüfungen sind derzeit nur in den Datensätzen selbst und deren Workflows vorhanden. Wünschenswert wären weiterführende Gültigkeitsprüfungen für die gesamte Datenstruktur in IRIS.

4.4 Integration der Variation Regulation

Um Integrationspotentiale zu ermitteln, müssen an dieser Stelle nochmals klar die Neuerungen und Vorteile der Verordnung hervorgehoben werden. Abschließend folgen die Auswirkungen auf den regulatorischen Prozess und Veränderungen in der IRIS Umgebung, die umgesetzt werden müssen.

4.4.1 Novitäten und Vorteile

Die bisherige Grundlage für Änderungsanzeigen war in den Verordnungen (EG) 1084/2003 und (EG) 1085/2003 festgesetzt. Die Basis der Variation Regulation beruht weiterhin nahezu abgleich auf diesen Verordnungen. So wurde das Typensystem (IA, IB und II) kongruent übernommen. Einzig die „Default“-Klausel wechselt vom Typ II zum Typ IB. Weiterhin wurden Erweiterungen, Notfallmaßnahmen und die Abläufe der Verfahren nahezu deckungsgleich übernommen. Auch Überarbeitungen an der SmPC infolge einer Änderung galten vorher schon als Teil dieser Änderung.

Innovativ ist vor allem das Do-and-Tell, wodurch eine Implementierung geringfügiger Änderungen bereits vor der Meldung an die Behörden erfolgen kann. Bisher musste für eine Umsetzung der Änderung immer ein vorheriges Genehmigungsverfahren über die zuständigen Behörden durchlaufen werden. Einher damit geht auch die Neuerung der jährlichen

Berichterstattung für geringfügige Änderungen. Eine weitere große Insertion bieten die Konsolidierungsverfahren des Grouping und Worksharing. Erstmalig müssen Änderungen nicht mehr einzeln und für jede Zulassung getrennt gemeldet oder angezeigt werden. Variations können nun unter erwähnten Bedingungen zusammengefasst und auch zulassungsübergreifend eingereicht werden. Der CMDh wird durch die Verordnung stärker als zuvor in die Koordinierung der Verfahren mit einbezogen.

Die neue Verordnung bringt demnach keine Änderungen im eigentlichen Ablauf der Verfahren und in deren Bewertung mit sich, sondern verringert lediglich den Verwaltungsaufwand an Stellen im Verfahren, wo dies keine direkten Auswirkungen und Beeinträchtigungen auf den öffentlichen Gesundheitsschutz besitzt.

4.4.2 Auswirkungen auf regulatorische Prozesse

Für die regulatorischen Experten von CMC und Liaison ist mit dem Grouping und Worksharing eine genauere Planung ihrer Aktivitäten verbunden. Gruppierungen und Worksharing-Vorgänge müssen intensiver in Zusammenarbeit mit den Behörden vorausgeplant werden. Es gilt genau abzuwägen, in welchen Fällen sich eine Konsolidierung von Aktivitäten wirklich lohnt. Bedeutende Änderungen im Ablauf der Geschäftsprozesse bei Regulatory Affairs gibt es dadurch jedoch nicht. Sind Konsolidierungsbemühungen erfolgreich, haben v.a. die Affiliates und teilweise auch die Experten weniger Arbeitsaufwand. Allen Mitarbeitern bei Regulatory Affairs muss jedoch die Zusammengehörigkeit der Aktivitäten bewusst sein. Die Zusammengehörigkeit wird durch die Verfahrensnummer des Grouping bzw. Worksharing gewahrt.²⁴

Durch das „Do and Tell“-Verfahren sind die Mitarbeiter mehr als zuvor von den Aktivitäten in den Produktionsstätten und anderer Abteilungen abhängig. Vor Inkrafttreten der Variation Regulation musste eine Änderung durch geeignete Verfahren legitimiert werden, bevor sie im Unternehmen implementiert wurde. Andere Unternehmensabteilungen mussten demnach auf die Ergebnisse der Regulatory Affairs warten und reagieren. Nach dem „Do and Tell“-Verfahren muss nun die Regulatory Affairs Abteilung auf die Aktivitäten anderer Abteilungen reagieren, um fortlaufend die gesetzliche Konformität zu wahren. Dies erfordert eine komplexere Interaktion zwischen den Bereichen.

²⁴ Vgl. Kap 2.1.5 „Verfahrensidentifikation“

4.4.3 Implementierungsoptionen für IRIS

Verschiedene Aspekte der Variation Regulation müssen natürlich auch bei der Dokumentation in IRIS berücksichtigt werden. Da die Datenstruktur in IRIS bis auf eine nationale Ebene heruntergebrochen wird, haben Grouping und Worksharing keinen direkten Einfluss auf die gegenwärtigen Erfassungsprozesse. Es müssen weiterhin alle Änderungen für jede Marktzulassung in IRIS separat erfasst werden. Dennoch sollen sämtliche Datensätze eines Konsolidierungsverfahrens als Teil eines solchen Verfahrens kenntlich gemacht werden. Bisher konnten Aktivitäten innerhalb eines MRP durch die gemeinsame Tracking Number verbunden und abgefragt werden. Dies ist bei einem Konsolidierungsverfahren dieser Art jedoch nicht möglich, da die gemeinsame Vorgangsnummer nur Datensätze eines Core Products und zusätzlich nur eine bestimmte Aktivität umfassen kann. Aus diesem Grund empfiehlt sich die Insertion eines neuen Eingabefeldes für die Verfahrensnummern in den Submission bzw. Submission Planning Datensätzen, um einen Verbund für alle relevanten Datensätze zu schaffen.

Ebenso muss das „Do and Tell“-Verfahren in IRIS umgesetzt werden. Ein Workflow innerhalb von Submissions ist so konzipiert, dass die Einreichung einer Variation erfasst wird, bevor die Genehmigung dokumentiert wird und der Datensatz somit den finalen Status „Closed-Approved“ erreicht. Beim Do-and-Tell wird eine Änderung jedoch umgesetzt, bevor eine Meldung an die Behörde erfolgt. Die Behörden haben lediglich ein Widerspruchsrecht. Die Anzeige selbst bedarf keiner Genehmigung. Folglich gibt es demnach kein reelles Genehmigungsdatum mehr. Es muss also ein neues Eingabefeld (z.B. „Change Implementation Date“) in den Submissions von IRIS implementiert werden, welches das Datum der Umsetzung einer Änderung im Unternehmen dokumentiert. Als Umsetzungsdatum gilt laut Richtlinie der EMA [12]

- für qualitative Änderungen das Datum der Genehmigung durch unternehmensinterne Qualitätssysteme (Change Request),
- für Änderungen im Pharmakovigilanzsystem das Datum der Genehmigung von Änderungen in der *Detailed Description of the Pharmacovigilance System* (DDPS) und
- für Änderungen der Produktinformationen das Datum der Genehmigung der intern revidierten Produktinformation.

Auf Basis dieses Feldes könnten dann auch alle relevanten Datensätze für die jährliche Berichterstattung geringfügiger Änderungen identifiziert und in einen vorgefertigten Annual Report integriert werden. Damit ein Datensatz trotz Do-and-Tell in einen finalen Status gelangen kann, muss im Eingabefeld „Approval Date Status“ der Wert „Do and Tell“ ergänzt werden, so dass kein explizites Genehmigungsdatum eingegeben werden muss. Der finale Status der Submission wäre dann „Closed-Completed“.

Darüber hinaus müssten kleinere Änderungen implementiert werden. Beispielsweise müssten Auswahlwerte bestehender Eingabefelder auf die aktuellen Typen der Variations angepasst werden.

5. Diskussion und Ausblick

Dieses Kapitel soll die in der Einleitung aufgestellten Ziele und Fragestellungen diskutieren und darüber hinaus einen Ausblick für die zukünftigen Zulassungsprozesse bei Abbott bieten.

Die Zielvorgaben wurden sowohl nach persönlicher Auffassung als auch nach den Anforderungen von Abbott zufriedenstellend erfüllt. Von den regulatorischen und dokumentarischen Prozessen wurde ein mehrseitiges Ist-Modell erstellt, das den Mitarbeitern auf dem internen Netzwerk jederzeit zugänglich gemacht wurde. Es beinhaltet sowohl die Geschäftsprozesse der Zulassungsaktivitäten während einer MRP-Variation als auch die Datenerfassungsprozesse in IRIS. Diese Prozesse wurden durch Informations- und Kommunikationsflüsse erweitert und verknüpft. Insgesamt ist ein übersichtliches, aber dennoch tiefgreifendes Modell entstanden.

Weiterhin wurde eine detaillierte Risikoanalyse durchgeführt. Abbott liegen nun empirische Daten vor, die sowohl quantitativ als auch qualitativ Schwachstellen in den Dokumentationsprozessen und der Datenerfassung in IRIS wiedergeben. Schwachstellen und Risiken während einer MRP-Variation sind im Ist-Modell visualisiert wurden. Optimierungsvorschläge und Möglichkeiten wurden erarbeitet und können von Abbott nun auf ihre Realisierung hin evaluiert werden. Die gesamte Risikoanalyse am Fallbeispiel Abbott und IRIS ergab, dass die Qualitätssicherung in der Standardisierung, der Kommunikation, der Mitarbeiterkompetenz und des (Datenbank-)Systems im Fokus stehen und besonders vorangetrieben werden müssen.

Es konnten generelle Vorteile der Variation Regulation hervorgehoben werden. Ebenso konnten grundlegende Auswirkungen und Implementierungsoptionen auf den regulatorischen Prozess und dessen Dokumentation erläutert werden.

Frage 1.1: Welche relevanten Informationen werden wo und durch wen generiert? Wie werden diese weitergeleitet?

Im Kapitel 4.1 werden sowohl die Quellen von Informationen als auch die Informationsflüsse während einer MRP-Variation beschrieben. Wie man erkennen kann, müssen zunächst die Planungsdaten durch die Mitarbeiter von CMC oder Liaison erarbeitet und in einem Dokument (VSTP) festgehalten werden. Die strategische Planung gibt dabei das P-Team und Subteam vor. Diese Planungsdaten müssen dem Publisher, den betroffenen Affiliates und den

Dokumentationsbeauftragten kommuniziert werden. Benötigte Dokumente für die Dossiererstellung werden in verschiedenen Bereichen des Pharmaunternehmens mit Support der Records Manager generiert, die dann über CMC und Liaison ebenso an Publisher und Datenerfasser weitergeleitet werden müssen. Beim Anlegen neuer Datensätze entstehen identifizierende Merkmale (PR Nummer, Tracking Number), welche zum Wiederauffinden an die betroffenen Bereiche weitergeleitet werden müssen. Während der Dossierkompilierung entstehen verschiedene Metadaten, die vor allem zur Speicherung in der Datenbank weitergeleitet werden müssen. Welche Dokumente und Informationen in ein Dossier implementiert werden müssen, gibt das CTD bzw. die Klassifizierungs- und Verfahrensleitlinie vor. Sämtlicher Behördenkontakt muss während des MRP dokumentiert werden. Einreichungsdaten, Agency Communications, Genehmigungsdaten und Implementierungsinformationen liegen zuerst den Affiliates vor. Diese Information gehen dann zumeist den Weg von den Affiliates über CMC und Liaison an den Dokumentationsverantwortlichen. Die Status Information hält abschließend alle verfahrens- und produktrelevanten Informationen fest und wird von CMC oder Liaison verteilt. Der Austausch von Dokumenten findet über das Dokumentenmanagementsystem SOLID statt. Diese Vorgehensweise in einem MRP ist durchaus akzeptabel. Einzig die Kommunikation und Kommunikationsmedien bedürfen einer Überarbeitung. Als Medium dient fast immer eine unstandardisierte E-Mail.

Frage 1.2: In welcher Art und Weise werden die Informationen in IRIS implementiert?

Wie Informationen generell in IRIS verarbeitet werden, zeigt sich in Kapitel 2.3. Die spezifische Verarbeitung von Daten aus MRP-Variations zeigt das Kapitel 4.1. Dabei stellt sich heraus, dass IRIS keineswegs einen pragmatischen Ansatz für die Dokumentation von Informationen besitzt, denn neben der rohen Information, die in eine Hierarchie von Datenebenen eingebettet ist, soll ebenso das Zulassungsverfahren in IRIS durch vordefinierte Workflows abgebildet werden. Dies bedeutet, dass der Zugriff auf einen Datensatz und der Umfang der bereitgestellten und zu verarbeitenden Informationen in IRIS begrenzt sind. Bevor eine Information in IRIS implementiert wird, muss demnach zunächst überprüft werden, ob diese überhaupt verarbeitet werden kann. Für eine MRP-Variation bedeutet dieses Dokumentationsprinzip eine komplexe und aufwendige Erfassung. Der Nachteil besteht darin, dass in einem derartig umfangreichen Zulassungsverfahren häufig Ausnahmen und spezifische Informationen entstehen, mit denen die Systemlogik nicht umgehen kann. Zudem

erzwingt das System Informationen, die dem Anwender nicht immer vorliegen. Der Dokumentationsprozess verzögert sich. Der Vorteil dieses Dokumentationsprinzips besteht darin, dass v.a. die Vollständigkeit von Daten gewährleistet ist und am Ende eines MRPs eine standardisierte Informationsmenge vorhanden ist. Außerdem kann der Anwender jederzeit durch den Status des Datensatzes und dessen *Audit Trail*²⁵ den Verlauf des Verfahrens nachvollziehen.

Frage 1.3: Wie kann man die Prozesse in ihrer Gesamtheit illustrieren?

Für die Visualisierung der Prozesse sollte beachtet werden, dass zum einen alle Informationen, Prozesse und Partizipanten schlüssig und nachvollziehbar miteinander verknüpft werden, aber das Modell dennoch einem etablierten Konzept der Prozessmodellierung folgt. Es musste somit ein Kompromiss zwischen Modellierungskonzept und einer notwendigen Transparenz für die Mitarbeiter geschaffen werden. Das ARIS-Konzept und die analoge Modellierungssoftware sind durch seine verschiedenen Sichtweisen und Perspektiven ideal für die Darstellung umfangreicher Prozesse – auch in der Arzneimittelzulassung – geeignet. Dennoch musste in diesem Projekt eine Beschränkung auf bestimmte Sichtweisen vorgenommen werden. Um die Gesamtheit der Prozesse und nicht nur einzelne Teilbereiche zu beleuchten, mussten die Dimensionen vom Fachkonzept bis zum Implementierungskonzept verschmelzt werden. Mit den Komponenten aus Kapitel 3.3 können regulatorische Prozesse und dokumentarische Prozesse getrennt modelliert und durch Flussdiagramme ergänzt werden. Dennoch sollte bei korrekter Prozessmodellierung die Syntax des ARIS-Konzeptes beachtet und nicht verletzt werden. Das gesamte Modell wurde in vier Teile separiert. Dies erweist sich als vorteilhaft, da die einzelnen Teilprozesse dadurch handlicher weiterverwendet und ausgedruckt werden können.

Das Darstellen von Kommunikations- und Informationsflüssen erwies sich als sehr diffizil, da die Übergänge vom regulatorischen in den dokumentarischen Prozess sich von Verfahren zu Verfahren und je nach beteiligten Personen sehr oft unterscheiden. Hinzu kommen zeitliche Divergenzen und redundante Prozessschritte. Eine MRP-Variation als Ganzes und mit all ihren Möglichkeiten und Kausalitäten zu erfassen und zu modellieren, ist in der Realität kaum umzusetzen und zu veranschaulichen. Jedes Verfahren ist einzigartig und müsste demnach getrennt voneinander betrachtet werden. Die Modellierung von Prozessen einer Regulatory

²⁵ Ein Audit Trail dokumentiert chronologisch alle Eingaben und Abhandlungen der Nutzer für einen Datensatz

Affairs Abteilung innerhalb harmonisierter Verfahren ist also nur bedingt möglich. Je umfangreicher und detaillierter solche Prozesse veranschaulicht werden, desto komplexer und intransparenter wird ein Modell. Das in dieser Arbeit erstellte Modell ist bei weitem nicht perfekt und vollständig. Es bietet jedoch einen ausreichenden Detailgrad und gleichzeitig genügend Objektivität und Formalismus.

Frage 2.1: Welche Kriterien dienen der Identifikation von Schwachstellen?

Die Arzneimittelzulassung besitzt keine Kunden, die ihre Bedürfnisse und Qualitätsansprüche im Laufe der Zeit ändern. Die Ergebnisqualität muss den formalen Ansprüchen der Arzneimittelgesetze genügen. Insofern sind die Ergebnisse der Prozesse in der Arzneimittelzulassung bereits vordefiniert und es kann eine Herangehensweise der Risikobestimmung über die Effektivität und Effizienz von Prozessen innerhalb der Zulassungsverfahren, wie in diesem Projekt, gewählt werden. Unter Einbeziehung interner Erfahrungen und der Bedeutung der Datenerfassung ergeben sich somit Risikokriterien für eine Dokumentation, wie sie in Kapitel 4.2.3 ersichtlich sind. Man kann erkennen, dass größtenteils eine mangelnde Standardisierung, fehlendes Fachwissen, schlechte Kommunikation und Datenbankschwächen potentielle Schwachstellen erzeugen können.

Diese Kriterien sind spezifiziert für die Dokumentationsprozesse bei Abbott. Die Prozessabläufe haben eine starke Fokussierung auf die Datenerfassung in IRIS. Demnach können diese Risikomerkmale der Dokumentation nicht automatisch auf andere Regulatory Affairs Abteilungen angewandt werden. Es bedarf einer erneuten Risikoanalyse. Die aufgestellten Risiken beschreiben zudem bei weitem nicht alle Risiken, die auftreten könnten. Jedoch sind sie mit Abstand die Bedeutsamsten und Allgemeingültigsten.

Frage 2.2: Welche Schwachstellen lassen sich durch Vergleich mit den Kriterien erkennen? Wo entstehen diese und wie kann man sie kenntlich machen?

Das Kapitel „Schwachstellen der aktuellen IRIS Dokumentationsprozesse“ (4.2.4) exponiert die häufigsten und einflussreichsten potentiellen Schwachstellen der beschriebenen Dokumentationsprozesse. Als Vergleichskriterien wurden die beschriebenen Risikokriterien genutzt. Aber auch Interviewaussagen zu Problemen im Prozess wurden auf Relevanz geprüft und in den Vergleich mit einbezogen. Durch Insertion einer neuen Komponente in die verwendete Modellierungssprache konnten Schwachstellen im Prozess nicht nur lokalisiert,

sondern auch quantitativ betrachtet werden. Die Komponenten enthalten neben einer Beschreibung des potentiellen Risikos auch eine Zuordnung zu den Risikobereichen, die sich aus der Ermittlung der Risikokriterien ergeben. Die quantitative Auswertung ergab zudem, dass sich die Schwachstellen gleichmäßig im gesamten Prozess verteilen, jedoch meist durch die Mitarbeiter von Regulatory Affairs verursacht werden. Als Paradebeispiel wurde das Erfassen von Metadaten aufgegriffen. Allein dieser kleine Teilprozess offenbart, wie die beteiligten Parteien ineffizient und eventuell auch uneffektiv arbeiten können.

Das Aufdecken der Schwachstellen durch qualitative Kriterien und detaillierte Kommentare erzeugte letztlich eine ausgewogene Balance zwischen zu subjektiven Schlussfolgerungen und zu formalisierten Ergebnissen. Die Visualisierung im erarbeiteten Ist-Modell liefert zudem einen schnellen und direkten Überblick, wo Optimierungspotentiale vorhanden sind. Inwieweit Abbott den ermittelten Risiken zustimmt, ist fraglich, da sie keine Aussage darüber treffen, ob tatsächlich eine nachhaltige Gefährdung einer vollständigen und korrekten Dokumentation vorliegt. Zusätzlich divergieren die Prozesse von MRP-Variations derartig stark, dass eine detaillierte Auflistung von Schwachstellen nur für einzelne Zulassungsvorgänge bzw. der damit verbundenen Dokumentation erarbeitet werden kann.

Frage 2.3: Welche Möglichkeiten gibt, es um die Schwachstellen zu minimieren oder zu beseitigen?

Die Risikoanalyse hat auch Optimierungspotentiale aufgedeckt. Um einen hohen Standardisierungsgrad zu erreichen, können Formulare entwickelt sowie GOPs und SOPs überarbeitet und erstellt werden. Defizite bei den Angestellten können durch intensivere, praxisnahe Trainings und bereichsübergreifendes Arbeiten ausgeglichen werden. Im System der Datenbank können einige ergonomische und logische Funktionalitäten revidiert oder hinzugefügt werden, um Systemschwächen zu verbessern.

Alle Vorschläge aus Kapitel 4.3 besitzen das Potential die Prozesse zu verbessern. Allerdings können nicht alle Aspekte realisiert werden, da sie entweder zu unökonomisch sind, zu langwierig sind oder einfach die benötigten Ressourcen für eine Umsetzung fehlen. Die Vorschläge begründen sich lediglich auf die nachhaltige Verbesserung der Prozesse. Die operative Umsetzung obliegt einem separaten Projekt, in dem der Nutzen solcher Optionen sorgfältig geprüft werden muss. Gerade Veränderungen in der IRIS Umgebung sind schwer zu realisieren. Insofern sollen die benannten Optionen lediglich Denkanstöße für das Management von Abbott bieten.

Frage 3.1: Welche Vor- und Nachteile bietet die Variation Regulation?

Kapitel 4.4.2 unterstreicht explizit die Neuerungen der Variation Regulation. Wie man erkennt, vereinfacht die Verordnung viele Zulassungsprozesse. Gerade die Dossierkompilierung und die Änderungsbewertung durch die Behörden werden unbürokratischer und reduzieren sich deutlich. Falls die Verordnung überhaupt einen deutlichen Nachteil aufweisen kann, ist es der, dass sie noch nicht in allen Ländern auch auf nationaler Ebene implementiert ist.

Grouping, Worksharing und Do-and-Tell sind die herausragendsten Vorteile der Verordnung und fördern enorm die Harmonisierung von Zulassungsverfahren. Unternehmen können geringfügige Änderungen nun viel zügiger implementieren, als dies vorher der Fall war. Insgesamt ist die Variation Regulation ein weiterer und notwendiger Schritt zu einer kompletten Harmonisierung der Zulassungsverfahren.

Frage 3.2: Welchen Einfluss hat die Verordnung auf die Prozesse in der Regulatory Affairs Abteilung und die Erfassung in IRIS? Wie kann sie integriert werden?

Die regulatorischen Experten sind mehr denn je von den Aktivitäten in anderen Unternehmensbereichen abhängig. Einreichungen müssen nun noch genauer geplant werden. In der IRIS Umgebung selbst müssen nur geringfügige Änderungen vorgenommen werden. Allerdings müssen einige Dokumentationsprozesse umgestellt und angepasst werden.

Für eine genauere Analyse über den Einfluss der Verordnung und die damit verbundenen Integrationspotentiale bedarf es jedoch mehr Erfahrungen und Referenzen mit dem Umgang der Variation Regulation. Seit deren Einführung hatte die Regulatory Affairs Abteilung von Abbott nur wenige Zulassungs- und Genehmigungsprozesse durchzuführen, welche im MRP auf Grundlage dieser Verordnung eingereicht wurden. Dennoch bieten auch die Ergebnisse der Arbeit über die Verordnung (EG) 1234/2008 eine Basis für weitergehende Untersuchungen.

Ausblick: Welchen nachhaltigen Nutzen bietet die Arbeit und wie wird sich zukünftig die Arzneimittelzulassung verändern?

In der Zukunft werden weiterhin und wohl noch intensiver vollkommene Harmonisierungen multinationaler Zulassungsverfahren für Arzneimittel angestrebt. Die Variation Regulation wird in Zukunft durch die Ermächtigungsdirektive 2009/53/EG spätestens zum 20. Januar 2011 auch auf nationale Verfahren adaptiert werden. Dies kann eine lokale Änderung der nationalen Arzneimittelgesetze zur Folge haben. In Deutschland beispielsweise muss der komplette §29 AMG überarbeitet werden.²⁶ Diese Entwicklung zieht eine extensive Dynamik in der Regulatory Affairs Abteilung nach sich. Standardisierte Prozesse sind kurzlebig, da diese im Zuge neuer Verordnungen und Leitlinien stetig überdacht und optimiert werden müssen. Hinzu kommt, dass durch Gründung einer *Established Product Division* (EPD) und Neuordnung der *Pharmaceutical Product Division* (PPD) sich die gesamte Regulatory Affairs Abteilung des Abbott Konzerns neu organisieren wird. Die dargestellten Prozesse, Risiken und Potentiale in dieser Arbeit spiegeln demnach lediglich die momentane Realität wieder. In naher Zukunft könnte eine äquivalente Prozessanalyse jedoch zu völlig anderen Ergebnissen führen und die Prozesse müssten neu bewertet werden.

Im Zuge dieses Projektes werden bereits Maßnahmen ergriffen, um standardisierte Formulare in die Dokumentationsprozesse zu integrieren und zu etablieren. Diese scheinen für die Dokumentation und Kommunikation einen großen Nutzen zu haben. Gerade die empirisch erhobenen Daten im Rahmen dieser Arbeit werden zukünftig vom Technical Services Management für weitere Evaluationen genutzt. Weiterhin werden durch die Variation Regulation bedingte und notwendige Adaptierungen in IRIS vorgenommen. Es wurden bereits Wertekataloge aktualisiert und neue Eingabefelder integriert. Die nächste Aufgabe wird darin bestehen, Workflows zu erweitern und die Generierung des Annual Report für meldepflichtige Änderungen aus IRIS heraus möglich zu machen. Die gesamte Regulatory Affairs Abteilung muss sich zudem auf die anstehende Adaptierung der Variation Regulation auf nationale Einreichungsverfahren vorbereiten.

²⁶ vgl. §29 AMG; dieser regelt die Anzeigepflicht für Änderungen bezüglich Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit eines Medikamentes in der Bundesrepublik Deutschland

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicines Agency. CHMP/ICH Guideline CPMP/ICH/2887/99, Topic M4, Step 5: Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Organisation of the Common Technical Document, Feb-2004 [online]. 2004 Feb. IDRAC No: 41792. Available from: IDRAC. 3 Time Square, New York (NY): Thomson Reuters; 2010 [cited 2010 Nov 08], S. 4
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Bearbeitungsstatistik: Zulassungs- / Registrierungsanträge [online]. 2010 Oct 15 [cited 2010 Oct 18]; S. 6. Available from: URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/4_statistik/stat-2010-internet-sep.pdf?__blob=publicationFile
- [3] Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 369-73) zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993; S. 22), außer Kraft gesetzt durch die Richtlinie 2001/83/EG (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67-128) [cited 2010 Oct 19], Available from: URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:DE:HTML>
- [4] Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S.22-30), außer Kraft gesetzt durch die Richtlinie 2001/83/EG (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67-128) [cited 2010 Oct 19], Available from: URL: http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=de&type_doc=Directive&an_doc=1993&nu_doc=39
- [5] Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67-128) zuletzt geändert durch die Richtlinie 2009/53/EG vom 18. Juni 2009 (ABl. L 168 vom 30.6.2009, S. 33,34), in Kraft getreten am 18.12.2001 [cited 2010 Oct 19], Available from: URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:DE:NOT>
- [6] Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 34-57), in Kraft getreten am 30.4.2004 [cited 2010 Oct 19], Available from: URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0027:DE:NOT>
- [7] Marketing Authorisation Procedures: Mutual Recognition Procedure [online]. 2010 Jul. IDRAC No: 14890. Available from: IDRAC. 3 Time Square, New York (NY): Thomson Reuters; 2010 [cited 2010 Oct 21], S. 1-10
- [8] Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen von Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7-24), in Kraft getreten am 01.01.2010 [cited 2010 Oct 25], Available from: URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:334:0007:0007:DE:PDF>
- [9] Commission of European Community. Information from European Union institutions and bodies commission: Communication from the Commission – Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [online]. 2009 Dec [cited 2010 Nov 01], S. 1-82; Available from: URL: http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopted.pdf

-
- [10] Commission of European Community. Information from European Union institutions and bodies commission: Communication from the Commission – Guideline on the operation of the procedures laid down in Chapters II, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products [online]. 2009 December [cited 2010 Nov 01], S. 1-13,20-4; Available from: URL:
http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/procedural_guideline_adopted.pdf
- [11] Fischer W. Patientenklassifikationssysteme zur Bildung von Behandlungsfallgruppen im stationären Bereich: Prinzipien und Beispiele. 4th ed. Bern : Eidgenössische Dr.-Sachen- und Materialzentrale; 1997. p. 410-2 (BSV-Forschungsbericht (Beiträge zur sozialen Sicherheit); vol 97(1))
- [12] European Medicines Agency. Post-Authorisation Procedural Advice on New Variation Regulation [online]. 2010 Jan 20 [cited 2010 Dec 8], S. 8; Doc-No: EMA/40404/2010; Available from: URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500060512.pdf

Anhang

- Anhang I: IRIS – Dateninhalte
- Anhang II: Interviewleitfaden
- Anhang III: Cluster von Interviewaussagen
- Anhang IV: Ist-Prozessmodell
- Anhang V: Risiken des Dokumentationsprozesses

Anhang I: IRIS - Dateninhalte

Record Type	Information domain	Fields M = Mandatory (anywhere in the workflow)
Core Product / Country Registration	General Information	<ul style="list-style-type: none"> • Country M • Drug Substance M <ul style="list-style-type: none"> + Strength / Unit + Main Ingredient (Boolean) + Enzyme / Activity • Dosage Form M • Administration Route M • Combi Product (Boolean) M • Preferred Tradename • ATC Code M • Key Ingredient M • Assigned to (person to be responsible for)
	Administrative Information	<ul style="list-style-type: none"> • Registration Name • Registration Number M • Registration Date M • Expiry Date / Expiry Date Status M • Procedure Number • Prescription Regimen • Applicant M • Marketing Authorisation Holder M • Registration Procedure • RMS / CMS • Orphan Drug (Boolean) • Remarks
	Manufacturer	<ul style="list-style-type: none"> • Drug Substance / Drug Product <ul style="list-style-type: none"> ◦ Manufacturing, Testing, Packaging, Release • CEP / DMF References
	Stability Data	<ul style="list-style-type: none"> • Storage Conditions / Special Storage Conditions • Humidity in % • Temperature (lower and upper limit) • Shelf Life • Additional Shelf Life Unit
	Packaging and Labelling	<ul style="list-style-type: none"> • Indications • Packaging Information <ul style="list-style-type: none"> ◦ Container Type / Container Material / Closure Type / Closure Material ◦ Outside packaging (Boolean) ◦ Package Size / Number of Blisters ◦ Registration Number per size ◦ On the Market (Boolean)

Submission Planning / Submission		<ul style="list-style-type: none"> • Summary of Products Characteristics (SmPC) with document link • Periodic Safety Update Report (PSUR) / Company Core Safety Information (CCSI) with document link • Detailed Description of the Pharmacovigilance System (DDPV) with document link
	Marketing	<ul style="list-style-type: none"> • Marketed (Boolean) • Launch Date / Re-Launch Date • Discontinuation Date • Distributors • Additional Comments
	Documents	<ul style="list-style-type: none"> • All CMC documents with document link • Registration Dossier with document link • Other Documents with document link
	General Information	<ul style="list-style-type: none"> • Country M • Drug Substance M <ul style="list-style-type: none"> + Strength / Unit + Main Ingredient (Boolean) + Enzyme / Activity • Dosage Form M • Combi Product (Boolean) M • Parent Registration Name • Tracking Number (Submission) / Auto Number (Submission Planning) • Application / Procedure Number • Registration Procedure • RMS (Rapporteur) / CMS (Co-Rapporteur) • Key Ingredient M • Assigned to (person to be responsible for) • Reference to Country Registrations (Submission Planning) M
	Submission Information	<ul style="list-style-type: none"> • Submission Type M • Submission Subtype M • Activity Number M • Activity Description M • Submission Category M • Consequential Change • Incoming Correspondence Date • Drug Safety Notification • Description of Procedure M • Sent Date M • Estimated Submission Date M

		<ul style="list-style-type: none"> • Estimated Approval Date M • Submission Format M
	Submission Tracking	<ul style="list-style-type: none"> • Submission Date + Submission Date Status M • Approval / Completion Date + Approval / Completion Date Status M • Start Date of Procedure • National Implementation Date • Sequence Number • Related Sequence Number • Dossier Number • Additional Comments • Safety relevant Data • Update Parent Record Info (Boolean) M
	Documents	<ul style="list-style-type: none"> • See Tab Sheet “Packaging and Labelling” (point 3,4 and 5) and “Documents” of record type Core Product / Country Registration

Anhang II: Interviewleitfaden

Infoblatt

Ziel:

Im Rahmen der Bachelorearbeit soll ein IST-Prozessmodell hinsichtlich der Eingaben in IRIS für MRP-Variations erstellt werden. Das IST-Modell wird anschließend als Grundlage für eine Risikoanalyse und Prozessoptimierung genutzt.

Methoden:

Hierzu sollen die Kommunikationswege und Prozesse der funktionalen Bereiche CMC, Liaison, Regions, Technical Services (Tracking, Publishing, Recordsmanagement) bereichsübergreifend analysiert werden. Ziel ist ein einheitlicher, standardisierter Prozess, der alle Bereiche und Arbeitsschritte einbezieht. Neben den Interviews werden ebenso die folgenden GOPs zur Prozessmodellierung herangezogen:

- „Procedure for the Initiation, Implementation, Tracking, Reporting of Labelling Variations“
- “Regulatory Activities for CMC Variations”
- “Communication and Distribution of Information regarding Regulatory Authority Interactions”
- “Procedure on Roles, Responsibilities and Use of the Integrated Regulatory Information System

Nach dem Interview erhält jeder Befragte das entstandene IST-Modell zur Verifizierung.

Hinweise:

Der Befragte bleibt anonym und die Beantwortung der Fragen geschieht freiwillig.

Befragte:

2 CMC- Experten
 2 Liaison-Experten
 2 Regions-Experten (Länderverantwortliche)
 2 IRIS-Experten
 2 Publisher
 1 Recordsmanagement-Experte

Dauer:

Pro Befragten ca. 1 Std.

Interview zur Prozessanalyse und -optimierung

Datum:

Start:

Ende:

Bereich:

1. Begrüßung

Ziele und Ablauf des Interviews erklären (Infoblatt).

2. Ablauf für das Tracking von MRP-Variations

Der Prozess soll von der Initiierung der Variation (durch das P-Team oder durch gesetzliche Anforderungen) bis hin zur Versendung der Status Information für die Prozessschritte des jeweiligen Bereiches abgefragt werden. Bei Unklarheiten detailliert nachfragen. Folgende Aspekte eines Prozessschrittes sind besonders gründlich zu erfragen:

- *In- und Output (Dokumente und Daten)*
- *Wer führt den Schritt durch?*
- *Wodurch wird dieser Vorgang initiiert? Welche Vorgänge hat er zur Folge?*
- *Welche Informationen müssen in IRIS implementiert werden?*

Die Vorgänge sollen auf einem Blatt notiert werden.

3. Probleme beim Tracking von MRP-Variations

Es soll gezielt nach Problemen und Konflikten in Hinblick auf die Bereichsschnittstellen, Effizienz und Standardisierung der Prozesse gefragt werden. Dazu sollen die einzelnen Prozessschritte aus 2. verwendet werden. Die Probleme sind auf einem Blatt festzuhalten.

4. Verbesserungsvorschläge

Basierend auf den gelisteten Problemen von 3. sollen detailliert Verbesserungsvorschläge und -potentiale erfragt werden. Diese sind auf einem Blatt festzuhalten.

Abschluss

Den Befragten für das Interview danken. Das weitere Vorgehen der Auswertung soll erläutert werden. Der Befragte soll gefragt werden, ob er für Rückfragen zur Verfügung steht.

Befragter steht für weitere Fragen zur Verfügung?

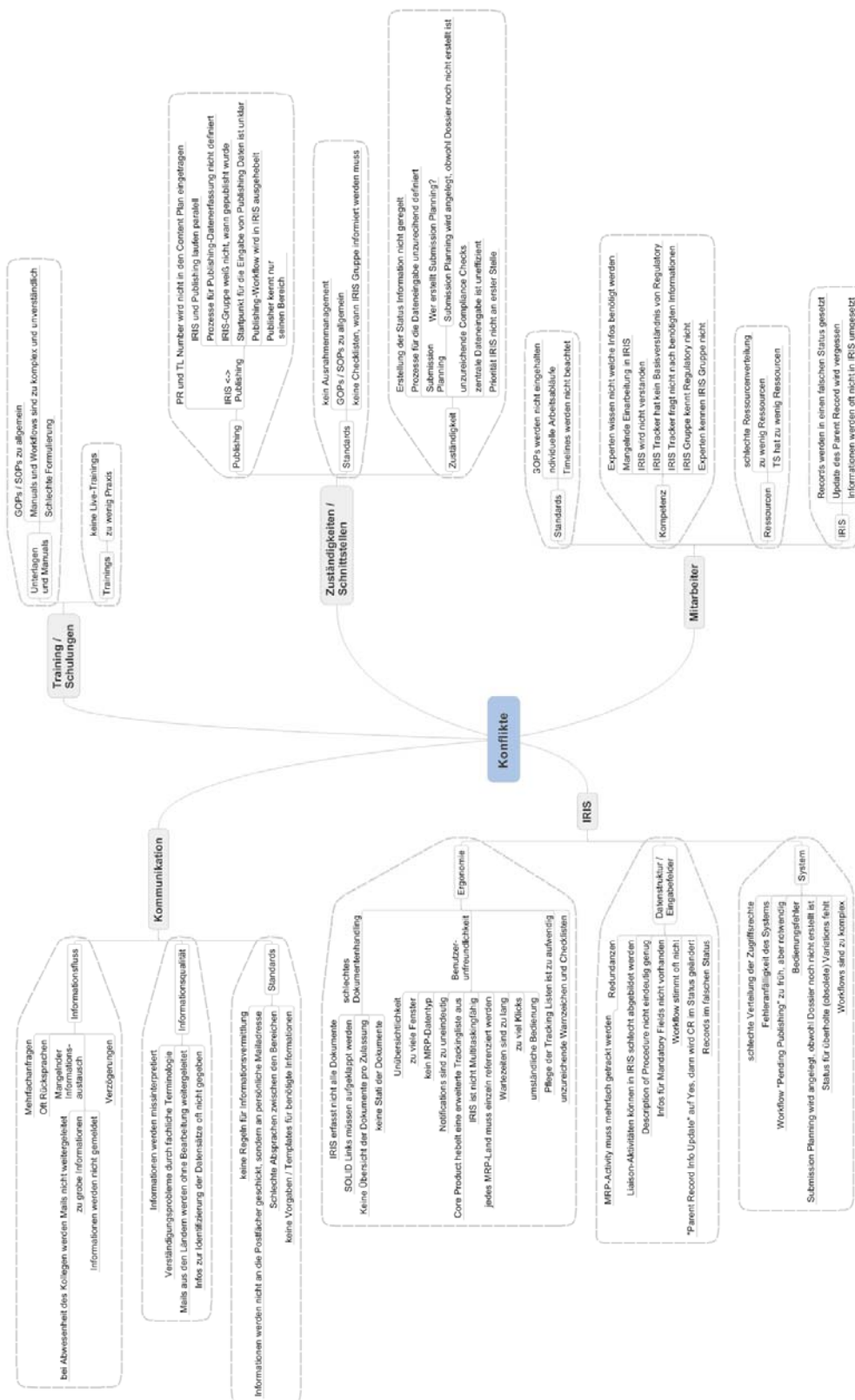
Ja

☐

Nein

☐

Anhang III: Cluster von Interviewaussagen

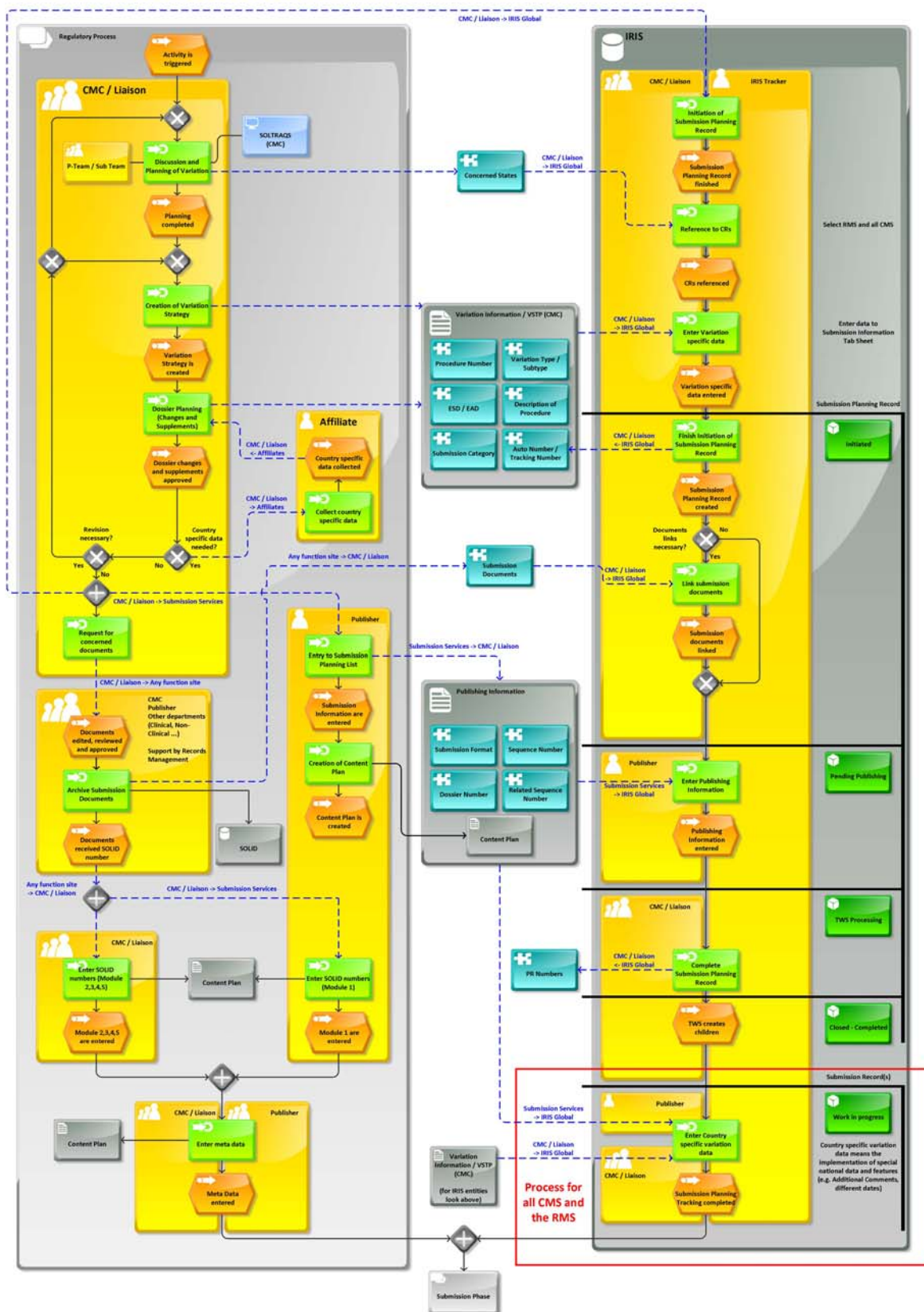


Anhang IV: Ist-Prozessmodell

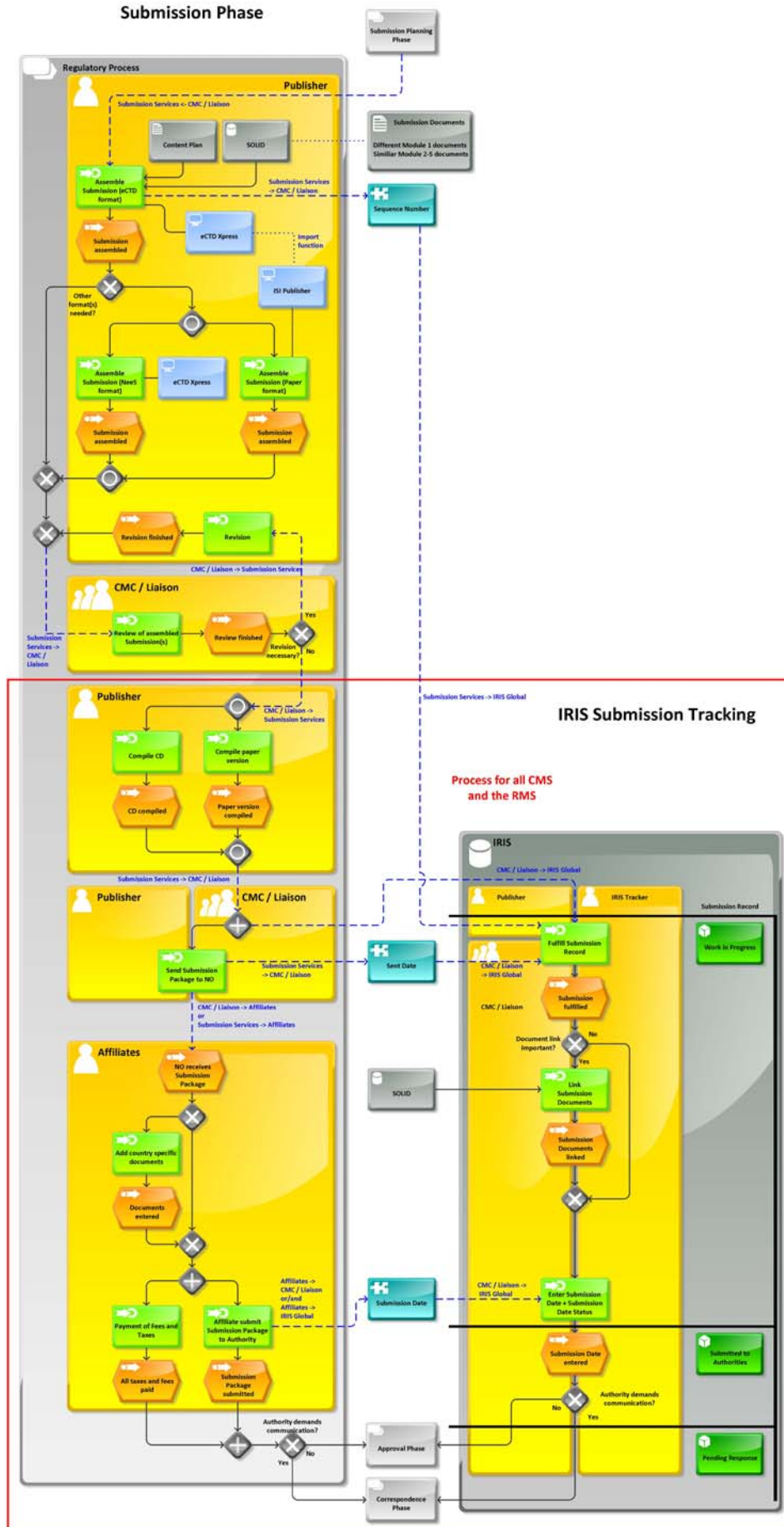
Submission Planning Phase

Submission Planning Phase

IRIS Submission Planning



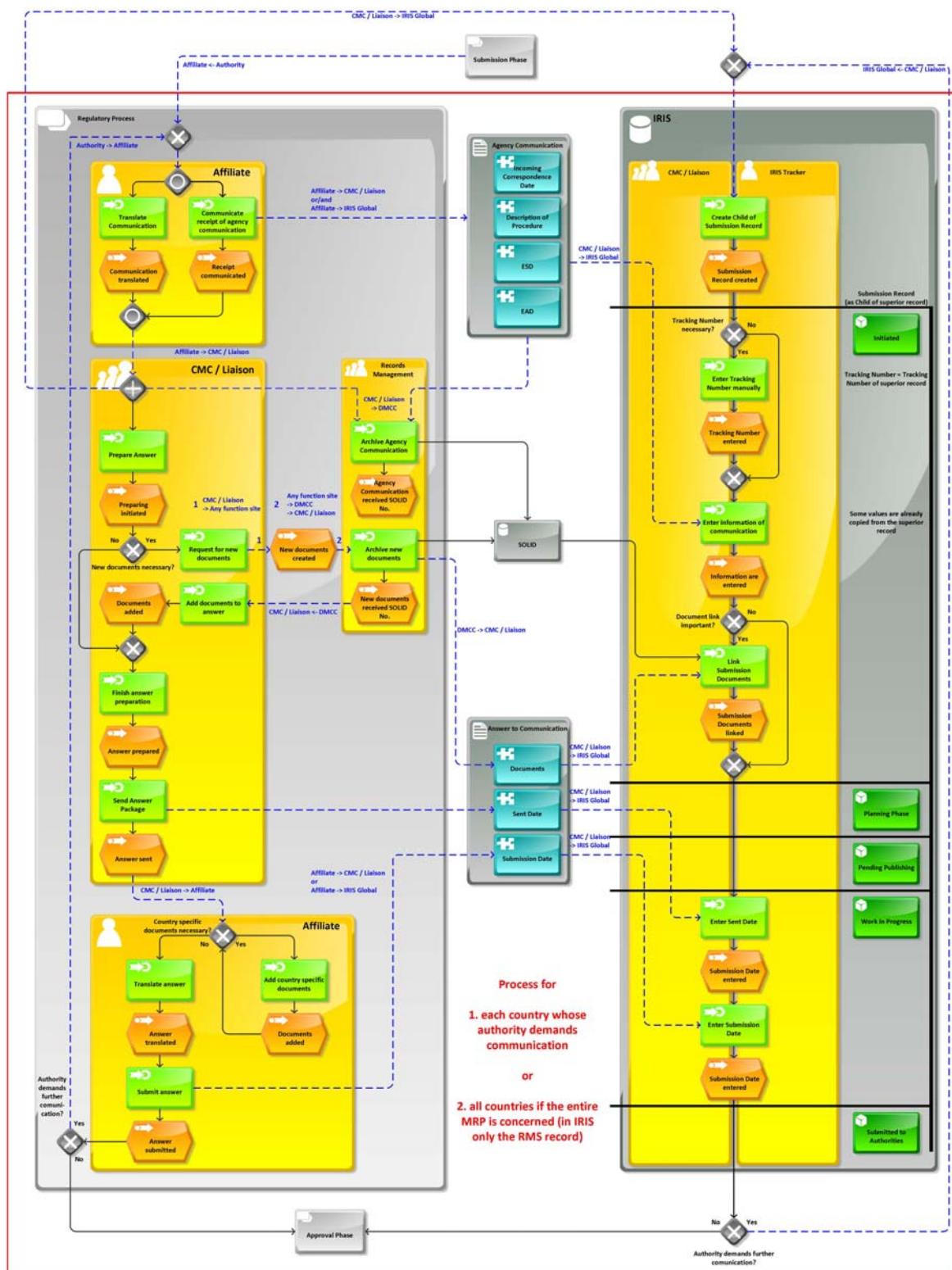
Submission Phase



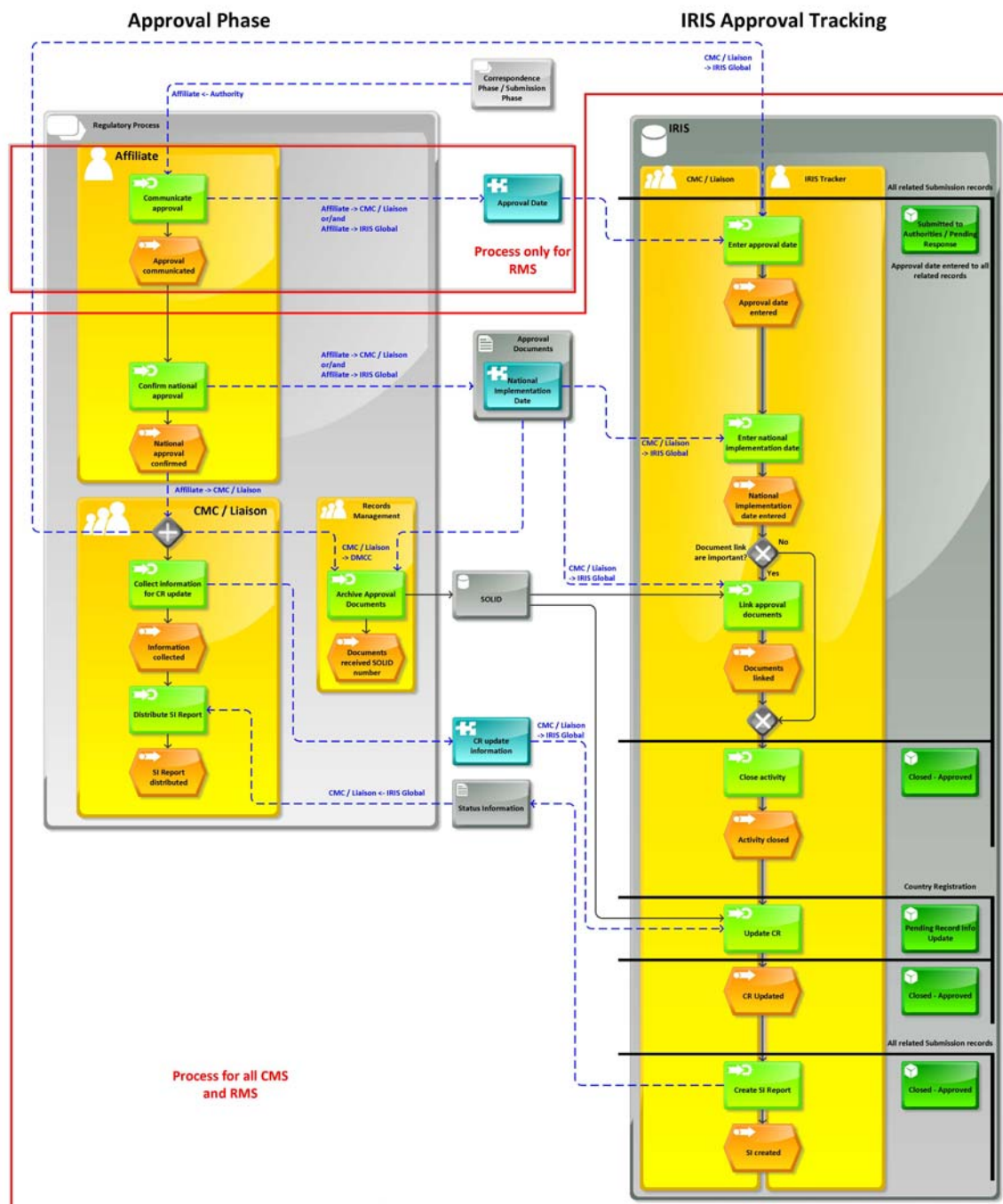
Correspondence Phase

Correspondence Phase

IRIS Correspondence Tracking



Approval Phase

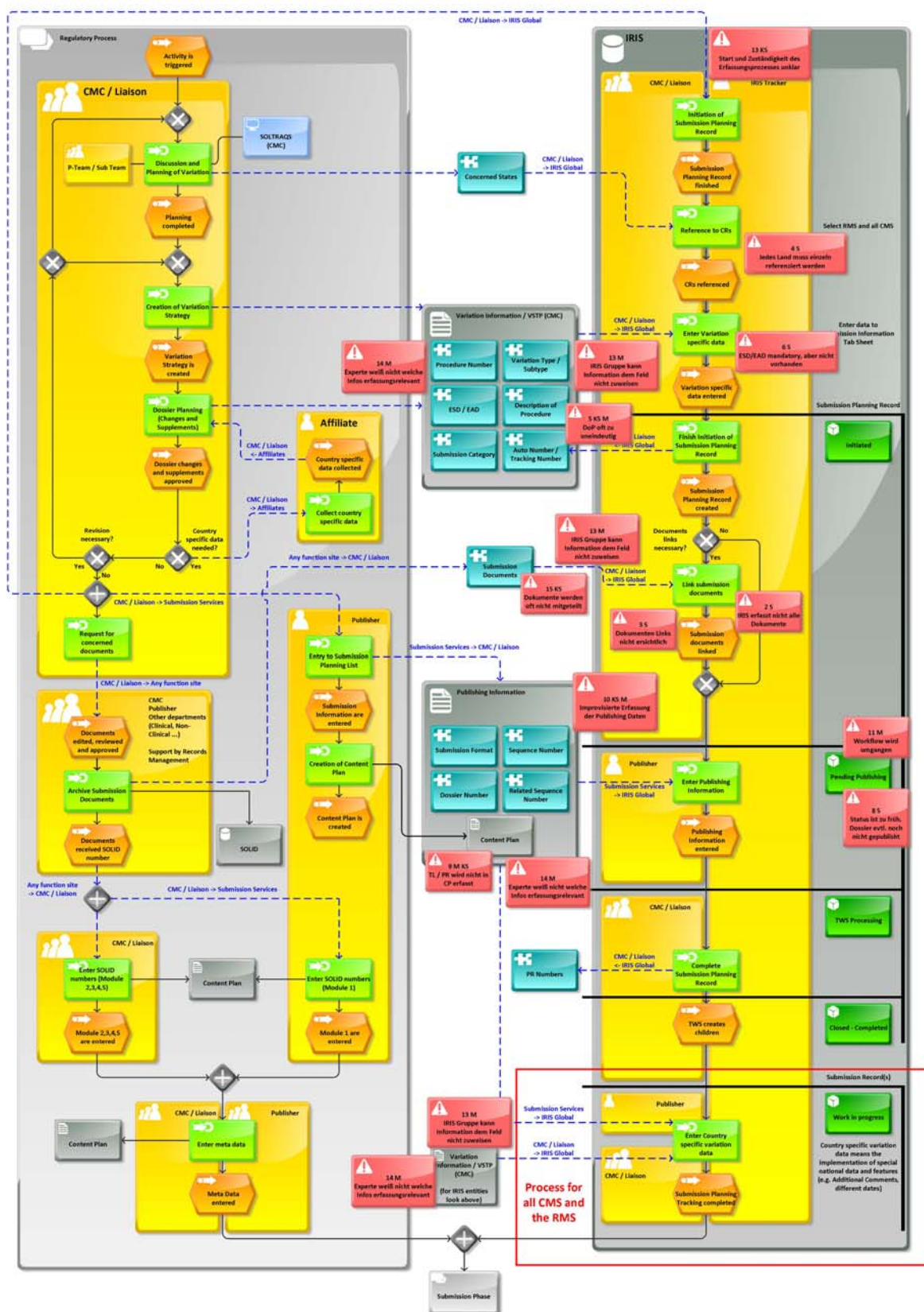


Anhang V: Risiken des Dokumentationsprozesses

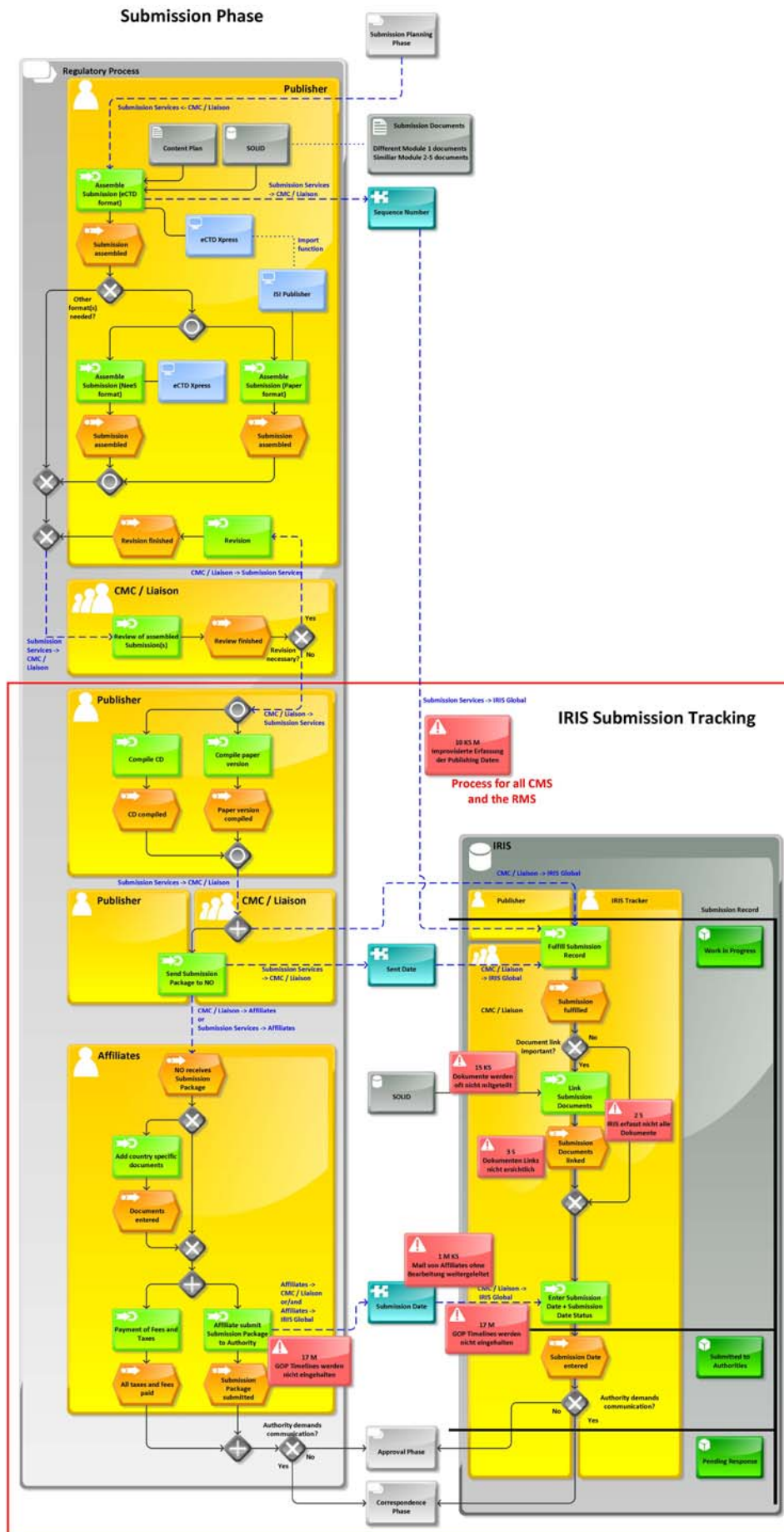
Submission Planning Phase

Submission Planning Phase

IRIS Submission Planning



Submission Phase



Correspondence Phase

Correspondence Phase

IRIS Correspondence Tracking

